

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-305964

(43)Date of publication of application : 01.11.1994

(51)Int.Cl.

A61K 31/415

A61K 31/415

A61K 31/425

A61K 31/53

C07D235/30

C07D277/82

C07D487/04

(21)Application number : 06-027097

(71)Applicant : OTSUKA PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 25.02.1994

(72)Inventor : YASUMURA KOICHI  
MIYAJIMA KEISUKE  
NAGAHAMA TAKAO  
ISHIKAWA SHINTARO  
TOYAMA YUKO  
SUGIYAMA KAZUHISA

(30)Priority

Priority number : 05 37815

Priority date : 26.02.1993

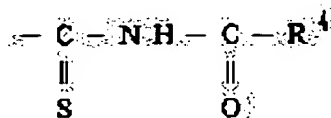
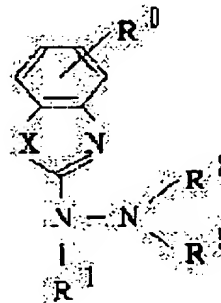
Priority country : JP

## (54) INHIBITOR OF MAILLARD REACTION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the inhibitor, containing a specific compound (salt) as an active ingredient, having low toxicity, excellent in the safety, stability and pharmacodynamic effect persistence and useful for treating, etc., diabetes, diabetic complication, etc.

CONSTITUTION: The objective inhibitor contains one or more compounds selected from compounds of formula I [R<sup>0</sup> is H or lower alkyl; R<sup>1</sup> is H, lower alkyl, lower alkanoyl, etc.; R<sup>2</sup> is H, lower alkyl or lower alkanoyl; R<sup>3</sup> is H, lower alkanoyl, benzoyl or formula II (R<sup>4</sup> is phenyl or lower alkoxy); R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> together form lower alkylidene, diphenylmethylene, etc.; X is S or N(R<sup>5</sup>) (R<sup>5</sup> is H, lower alkyl, etc.); R<sup>3</sup> and R<sup>5</sup> are bound to form 6- to 8-membered ring] such as 2-[2-(N-benzoylthiocarbamoyl)hydrazino]benzothiazole and salts thereof as an active ingredient. Furthermore, the daily dose of the active ingredient is preferably within the range of 0.1-100/kg (body weight).



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the  
examiner's decision of rejection or application converted  
registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of  
rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of  
rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

## \* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

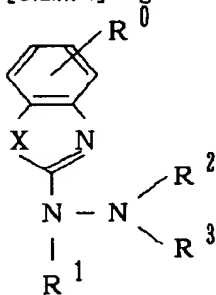
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.

3. In the drawings, any words are not translated.

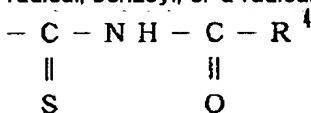
## CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] A general formula [Formula 1]

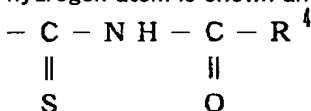


R0 shows a hydrogen atom or low-grade alkyl group \*\* among [type, R1 shows a hydrogen atom, low-grade alkyl group, and low-grade alkanoyl radical or a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group, R2 shows a hydrogen atom, a low-grade alkyl group, or a low-grade alkanoyl radical, and R3 is a hydrogen atom, a low-grade alkanoyl radical, benzoyl, or a radical. [Formula 2]



(R4 shows a phenyl group or a lower alkoxy group) is shown. Moreover, R2 And R3 It may become together and a low-grade alkylidene radical, a diphenylmethylene radical, or a phenyl low-grade alkylidene radical may be shown. X shows -S- or -N(R5)-. R5 The phenyl low-grade alkyl group which has had the halogen atom as a substituent on a hydrogen atom, low-grade alkyl group, and low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group or a phenyl ring is shown. Furthermore, it is R3. And R5 6 - 8 member ring may be formed unitedly. ] The Maillard reaction inhibitor which contains at least one of the compounds which come out and are chosen from the compound shown and its salt as an active principle.

[Claim 2] The inside of a general formula shown in claim 1, and R(1-1) 0 A hydrogen atom is shown and it is R1. A hydrogen atom is shown and it is R2. A hydrogen atom is shown and it is R3. A radical [Formula 3]



The compound which (R4 shows phenyl group or lower alkoxy group) to, and X shows -S-, (1-2) R0 A hydrogen atom is shown and it is R1. A hydrogen atom is shown and it is R2. A hydrogen atom is shown. X shows -N(R5)- and it is R3. And R5 The compound which joins together and forms 6 - 8 member ring, And (1-3) R0 A hydrogen atom or a low-grade alkyl group is shown, and it is R1. A hydrogen atom or a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group is shown. R2 A hydrogen atom or a low-grade alkyl group, and R3 A hydrogen atom is shown, respectively or it is R2. And R3 Become together and a low-grade alkylidene radical or a diphenylmethylene radical is shown. Although X shows -N(R5)- (R5 shows the phenyl low-grade alkyl group which has had the halogen atom as a substituent on a hydrogen atom, low-grade alkyl group, and low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group or a phenyl ring) R2 R3 It is R0 when a hydrogen atom is shown in coincidence. The compounds chosen from the compound in which a low-grade alkyl group shall be shown, or those salts.

[Translation done.]

**\* NOTICES \***

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

**DETAILED DESCRIPTION**

---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This invention relates to the new active principle compound for a new Maillard reaction inhibitor and this inhibitor.

[0002]

[Description of the Prior Art] A Maillard reaction in the living body begins from forming the Schiff base which the aldehyde group of reducing sugars, such as a glucose, is attacked by the nucleophilic reaction, and is called aldimine by the isolation amino group which exists in protein. Next, transition is caused succeeding and a more stable AMADORI compound is formed (nonenzymatic GURIKESHON). By carrying out the amino group in the protein of further others, and a series of reactions, an AMADORI compound forms brown fluorescence material and causes bridge formation between protein. Historically, Maillard (Maillard) reports coloring brown, if the mixed liquor of amino acid and reducing sugar is heated, and this reaction is called the Maillard reaction after [Maillard, L. C., Compt.Rend.Soc.Biol., 72,599 (1912)] and it in 1912. At this time, he already suggested that this reaction might occur also in a living body. 1968, Hemoglobin A 1C which is the minute fraction of hemoglobin RABA and others (Rabbar) It finds out increasing in diabetic blood. [Rabbar, S., Clin.Chim.Acta., 22,296 (1968)], Furthermore, this hemoglobin A 1C It is what was combined with the hemoglobin beta chain amino terminal valine with the mold in which the glucose carried out AMADORI transition. A certain thing (Stevens, V.J., Vlassara, H., Abati, A., & Cerami, A., J.Biol.Chem., and [252, 2998] (1977)) etc. became clear, and existence of nonenzymatic GURIKESHON in the living body was proved.

[0003] In recent years, it is checked that further various living body protein receives a Maillard reaction. For example, the amount of carrier beam hemoglobin was increasing GURIKESHON by about 3 times in the diabetic [Abraham, E.C.et al., J.Lab.Clin.Med.102,187 (1983)]. [R. as which the increment in the amount of GURIKESHON is regarded also by diabetic serum albumin Dolhofer and O.H.Wieland, Diabetes, 29,417 (1980)]. Moreover, increase of fluorescence is accepted in the skin collagen obtained from the diabetic [Vincent M.Monnier, et al., Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 81,583 (1984)]. Although nonenzymatic GURIKESHON is a phenomenon seen also in healthy people, are recording of this brown fluorescence material is protein with a slow turnover rate, and is notably observed in the diabetes-mellitus condition that aging and the blood sugar level rise. This is discussed as the accumulated dose of a Maillard reaction product being because it being determined by the blood sugar level, the turnover rate of the target protein, etc. by Patrick and others (Patrick) [Patrick, J.S., Thorpe, S.R., Baynes, J.W.Journal of Gerontology 45, 1, B18-23 1990].

[0004] Relation with the various causes of a disease in connection with such a Maillard reaction product, diabetes mellitus, and aging is discussed. For example, thing [B. which causes typical renal dysfunction which will be seen of diabetes mellitus if GURIKESHON-ized serum proteins are administered intravenously to a mouse over 12 weeks A.McVerry et al.The Lancet 5,738(1980)] is reported. The intervention of nonenzymatic GURIKESHON of nerve myelin protein is also considered as one of the origins of a diabetic neuropathy [Monnier, V.M.etal., Clin.Endocrinol.Metab.11.431 (1982)].

[0005] Although it is special protein without metabolic turnover after a biosynthesis is carried out, eyeball lens crystallin \*\* and, Cerami and others (Cerami) found out that the colorless bridge formation object which has a disulfide bond, and the bridge formation object which has fluorescence by colored were formed, when this KURISUTARIN received GURIKESHON (Monnier, V.M.& Cerami, A., Science, 211,491 (1981) Monnier, V.M.& Cerami, A., Biochim.Biophys.Acta, and [760, 97] (1983)). The polymerization produced when KURISUTARIN receives GURIKESHON, insolubilization, increase of fluorescence, and bronzing are [Chiou, S.H. and et al. very similar to change of the lens accompanying aging, J.Biol.Chem.256, and 5176(1981)].

[0006] [Monnier, V.M., et al., Maillard Reaction in Food, and Prog.Food Nutr.Sci. by which the connective with a glucose is found out in mesangium basement membrane, the skin, a tendon, etc. although the collagen and elastin which are the protein which constitutes a connective tissue are the very late protein of metabolic turnover — 5, 315, Pergamon Press, and London]. Brown Lee and others (Brownlee) shows that bridge formation of a blood vessel wall collagen increases in a diabetes-mellitus rat, and fluorescence material is accumulated, and that it is based on a nonenzymatic device, and relation with hardening of Brownlee, M.etal., Science, [232, 1629] (1986), and an artery wall is also considered [Rosenburg, H., et al., Biochem.Biophys., Res.Commun, 91,498] (1979).

[0007] It is thought as mentioned above that the Maillard reaction in the living body is participating in the various diseases in connection with aging at the diabetes-mellitus list.

[0008]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] This invention aims at offering the new active principle compound for a

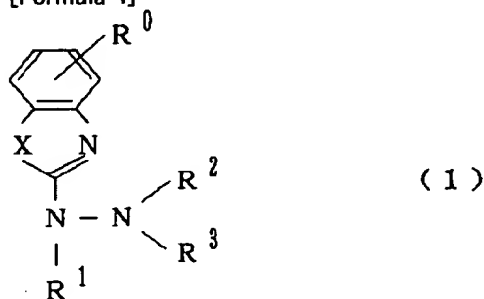
new Maillard reaction inhibitor and this inhibitor.

[0009]

[Means for Solving the Problem] According to this invention, it is the following general formula (1).

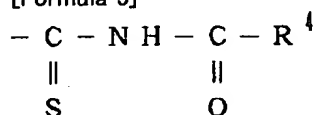
[0010]

[Formula 4]



[0011] R1 shows a hydrogen atom, a low-grade alkyl group, or a low-grade alkanoyl radical among [type, R2 shows a hydrogen atom, a low-grade alkyl group, or a low-grade alkanoyl radical, and R3 is a hydrogen atom, a low-grade alkanoyl radical, benzoyl, or a radical. [0012]

[Formula 5]

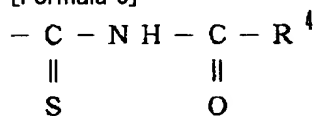


[0013] (R4 shows a phenyl group or a lower alkoxy group) is shown. Moreover, R2 And R3 It may become together and a low-grade alkylidene radical, a diphenylmethylene radical, or a phenyl low-grade alkylidene radical may be shown. X shows -S- or -N(R5)-. R5 A hydrogen atom or a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group is shown. Furthermore, it is R2 and R3. And R5 6 - 8 member ring may be formed unitedly. ] The Maillard reaction inhibitor which contains at least one of the compounds which come out and are chosen from the compound shown and its salt as an active principle is offered.

[0014] Moreover, according to this invention, the new compounds and those salts of following (1-1) - (1-3) useful as an active principle compound of the above-mentioned Maillard reaction inhibitor are offered.

[0015] (1-1) The inside of the above-mentioned general formula (1), and R0 A hydrogen atom is shown and it is R1. A hydrogen atom is shown and it is R2. A hydrogen atom is shown and it is R3. Radical [0016]

[Formula 6]



[0017] (R4 is a compound in which phenyl group or lower alkoxy group) is shown and which X shows -S-.

[0018] (1-2) The inside of the above-mentioned general formula (1), and R0 A hydrogen atom is shown and it is R1. A hydrogen atom is shown and it is R2. A hydrogen atom is shown, X shows -N(R5)-, and it is R3. And R5 Compound which joins together and forms 6 - 8 member ring.

[0019] (1-3) The inside of the above-mentioned general formula (1), and R0 A hydrogen atom or a low-grade alkyl group is shown. R1 A hydrogen atom or a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group is shown. R2 A hydrogen atom or a low-grade alkyl group, and R3 A hydrogen atom is shown, respectively or it is R2. And R3 becomes together and a low-grade alkylidene radical or a diphenylmethylene radical is shown. Although X shows -N(R5)- (R5 shows the phenyl low-grade alkyl group which has had the halogen atom as a substituent on a hydrogen atom, low-grade alkyl group, and low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group or a phenyl ring) R2 R3 It is R0 when a hydrogen atom is shown in coincidence. Compound in which a low-grade alkyl group shall be shown.

[0020] The compound expressed with the above-mentioned formula (1) and its salt are useful by checking a Maillard reaction to the therapy and/or prevention of various diabetic complications, for example, a coronary artery nature disease, peripheral circulatory disturbance, the cerebrovascular disease, the diabetes-mellitus sexual neurosis, a nephropathy, arteriosclerosis, the atherosclerosis, a cataract, a retinopathy and the disease caused by aging, for example, atherosclerosis, and senile cataract. Especially the above-mentioned compound and its salt have the long persistence time, and absorption in the living body is excellent, and safety is high at low toxicity, and it excels in the stability of a compound, and has the features point of pharmaceutical-preparation-being easy to use.

[0021] Each radical shown in this specification is more specifically as follows, respectively.

[0022] As a low-grade alkyl group, when it exists independently, how in the case of existing in other radicals is not asked, but the straight chain of the carbon numbers 1-6, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, pentyl, and a hexyl group, or a branching-like alkyl group can be illustrated.

[0023] As a lower alkoxy group, when it exists independently, how in the case of existing in other radicals is not

asked, but the straight chain of the carbon numbers 1-6, such as methoxy and ethoxy \*\* propoxy, isopropoxy, butoxy one, tert-butoxy, pentyloxy one, and a hexyloxy radical, or a branching-like alkoxy group can be illustrated.

[0024] how in the case of existing in other radicals, when it exists independently as a low-grade alkanoyl radical — not asking — the formyl, acetyl, a propionyl, the butyryl, isobutyryl, PENTA noil, tert-butyl carbonyl, and hexa noil — the straight chain of the carbon numbers 1-6 of the base or a branching-like alkanoyl radical can be illustrated.

[0025] As a low-grade alkylidene radical, the alkylidene radical of the shape of one to carbon number 6 straight chains, such as methylene, ethylidene, propylidene, isopropylidene, butylidene, tert-butylidene, pen dust DIN, and a HEKISHIRIDEN radical, or branching can be illustrated.

[0026] As a phenyl low-grade alkylidene radical, the phenyl alkylidene radical whose alkylidene portions, such as benzylidene, 2-phenylethylidene, 1-phenylethylidene, 3-phenyl propylidene, 4-phenyl butylidene, 1, and 1-dimethyl-2-phenylethylidene, 5-phenyl pen dust DIN, 6-FENIRUHE xylidene, and a 2-methyl-3-phenyl propylidene radical, are the straight chain of carbon numbers 1-6 or a branching-like alkylidene radical can be illustrated.

[0027] As a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group Methoxy carbonylmethyl, ethoxy carbonylmethyl, 3-methoxycarbonyl propyl, 4-ethoxycarbonyl butyl, 6-propoxy carbonyl hexyl, 5-isopropoxycarbonyl pentyl, 1, and 1-dimethyl-2-butoxy carbonylethyl, 2-methyl-3-tert-butoxycarbonyl propyl, 2-pentyloxy carbonylethyl, Alkoxy portions, such as a hexyloxy carbonylmethyl radical, are the straight chain of carbon numbers 1-6, or a branching-like alkoxy group, and the alkoxy carbonyl alkyl group whose alkyl portion is the straight chain of carbon numbers 1-6 or a branching-like alkyl group can be illustrated.

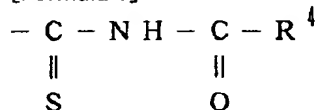
[0028] When it exists independently as a halogen atom, how in the case of existing in other radicals is not asked, but a fluorine atom, a bromine atom, a chlorine atom, and an iodine atom can be illustrated.

[0029] As a phenyl low-grade alkyl group which has had the halogen atom as a substituent on a phenyl ring For example, benzyl, 2-fluoro benzyl, 3-BUROMO benzyl, 4-chloro benzyl, 4-iodine benzyl, 2-phenylethyl, 1-(4-chlorophenyl) ethyl, 3-(4-BUROMO phenyl) propyl, 4-(2-fluoro phenyl) butyl, 5-(3-BUROMO phenyl) pentyl, 6-phenyl hexyl. The phenyl alkyl group which has had the halogen atom as a substituent on the phenyl ring whose alkyl portions, such as a 2-methyl-3-(3-chlorophenyl) propyl group, are the straight chain of carbon numbers 1-6 or a branched chain-like alkyl group can be illustrated.

[0030] All of a stereoisomer, an optical isomer, a geometrical isomer, etc. are included by the compound expressed with the above-mentioned general formula (1).

[0031] As a thing especially desirable as an active principle compound of this invention inhibitor, it is the inside of a general formula, and R0. A hydrogen atom or low-grade alkyl group \*\* is shown, and it is R1. A hydrogen atom is shown and it is R2. A hydrogen atom and R3 A hydrogen atom or radical [0032]

[Formula 7]



[0033] (R4 shows a phenyl group) is shown, respectively, or it is R2. And R3 Become together and a low-grade alkylidene radical is shown. X shows -S- or -N(R5)- (R5 shows the phenyl low-grade alkyl group which has had the halogen atom as a substituent on a hydrogen atom, a low-grade alkyl group, or a phenyl ring). Furthermore, it is R3. And R5 The compound which may join together and may form 6 - 8 member ring, and its salt can be illustrated.

[0034] Moreover, each compound which can divide roughly the new active principle compound for this invention inhibitor into three sorts of aforementioned (1-1) - (1-3), and belongs to each groups, such as this, is desirable. as the desirable thing in the compound belonging to especially the above (1-3) — the following (1-4) — and (1-5) can illustrate each compound.

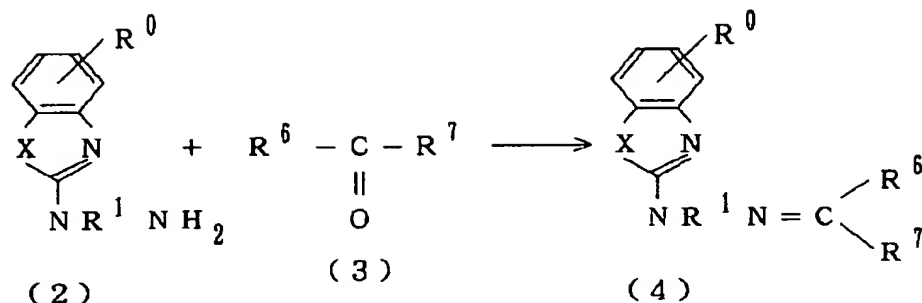
[0035] (1-4) The inside of said general formula (1), and R0 A hydrogen atom is shown and it is R1. A hydrogen atom is shown and it is R2. And R3 It becomes together, a low-grade alkylidene radical is shown, X shows -N(R5)-, and it is R5. Compound in which the phenyl low-grade alkyl group which has had the halogen atom as a substituent on a hydrogen atom, a low-grade alkyl group, or a phenyl ring is shown.

[0036] (1-5) The inside of said general formula (1), and R0 A low-grade alkyl group is shown and it is R1. A hydrogen atom is shown and it is R2. And R3 A hydrogen atom is shown, respectively or it is R2. And R3 Compound in which it becomes together and a low-grade alkylidene radical is shown and which X shows -NH-.

[0037] The active principle compound (1) of this invention Maillard reaction inhibitor may be manufactured by various methods. For example, it can manufacture by various kinds of methods shown below.

[0038] Reaction production process type -1 [0039]

[Formula 8]

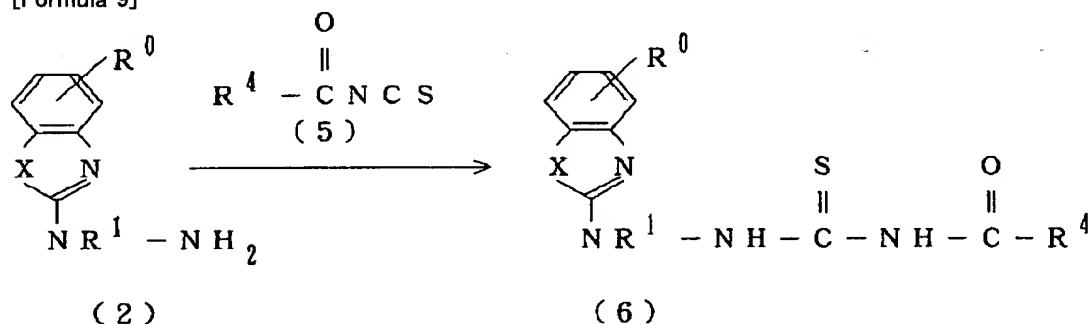


[0040] R<sup>0</sup>, R<sup>1</sup>, and X are the same as the above among [type. R<sup>6</sup> And R<sup>7</sup> the same — or it differs and a hydrogen atom, a low-grade alkyl group, or a phenyl group is shown. ] R<sup>2</sup> among the compounds expressed with the above-mentioned general formula (1) And R<sup>3</sup> The compound in which it becomes together and a low-grade alkylidene radical, a diphenylmethylene radical, or a phenyl low-grade alkylidene radical is shown is manufactured by the method shown in the above-mentioned reaction production process type -1.

[0041] The reaction of a compound (2) and a compound (3) is performed by making both mixture heat in a solvent and under a non-solvent. As a solvent used at this reaction, polar solvents, etc. these mixed solvents, etc., such as aromatic hydrocarbon, such as ether, such as lower alcohol, such as a methanol and ethanol, dioxane, a tetrahydrofuran, and diethylether, benzene, and toluene, dimethylformamide, and dimethyl sulfoxide, are mentioned, for example. Although there is no limitation and it may be suitably chosen within large limits especially as an operating rate of a compound (2) and a compound (3), it is good about a 1-20 time mol and to usually carry out mol grade use of the latter 1-3 times preferably to the former. About 30-200 degrees C of these reactions usually advance suitably [ it is desirable and ] at about 60-100 degrees C, and, generally this reaction is completed in about 1 - 24 hours.

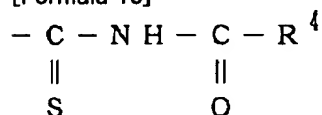
[0042] Reaction production process type -2 [0043]

[Formula 9]



[0044] R<sup>0</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, and X are the same as the above among [type. ] R<sup>3</sup> among the compounds expressed with the above-mentioned general formula (1) Radical [0045]

[Formula 10]

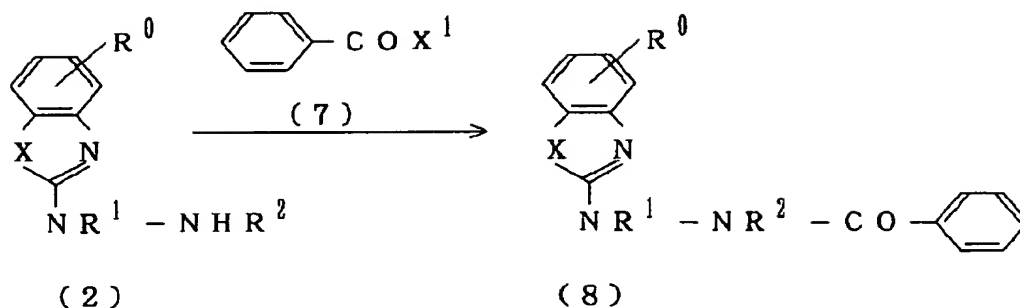


[0046] [R<sup>4</sup> is the same as the above. ] A \*\*\*\*\* compound [a compound (6)] is manufactured by the method shown in the reaction production process type -2.

[0047] The reaction of a compound (2) and a compound (5) is performed in a suitable solvent. As a solvent used at this reaction, solvents, etc. these mixed solvents, etc., such as aromatic hydrocarbon, such as ether, such as dioxane, a tetrahydrofuran, diethylether, and ethylene glycol wood ether, benzene, and toluene, ethyl acetate, an acetonitrile, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, chloroform, and an acetone, are mentioned, for example. Although there is no limitation and it may be suitably chosen within large limits especially as an operating rate of a compound (2) and a compound (5), it is good about a 1-10 time mol and to usually carry out 1-2 double mol grade use of the latter preferably to the former. About 0-150 degrees C of these reactions usually advance suitably [ it is desirable and ] at about 10-100 degrees C, and, generally this reaction is completed in 5 minutes - about 20 hours.

[0048] Reaction production process type -3 [0049]

[Formula 11]

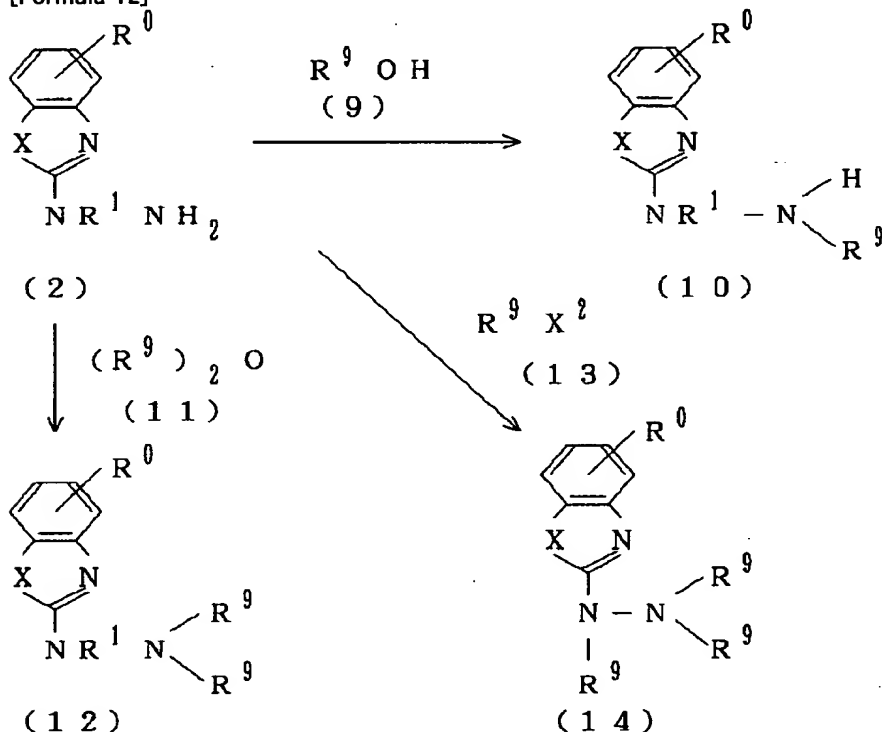


[0050] R0, R1, and X are the same as the above among [type. X1 A \*\* halogen atom is shown. ] R3 among the compounds expressed with the above-mentioned general formula (1) The compound in which benzoyl is shown is manufactured by the method shown in the reaction production process type -3.

[0051] The reaction of a compound (2) and a compound (7) is performed in a suitable solvent. The solvent used as a solvent used at this reaction at the reaction shown, for example by the reaction production process formula -2 can be used widely. Although there is no limitation and it may be suitably chosen within large limits especially as an operating rate of a compound (2) and a compound (7), it is good about a 1-10 time mol and to usually carry out mol grade use of the latter 1-3 times preferably to the former. About -30-100 degrees C of these reactions usually advance suitably [ it is desirable and ] at about 0-80 degrees C, and, generally this reaction is completed in 30 minutes - about 20 hours.

[0052] Reaction production process type -4 [0053]

[Formula 12]



[0054] R0, R1, and X are the same as the above among [type. X2 A \*\* halogen atom is shown. R9 A low-grade alkanoyl radical is shown. ] R1 among the compounds expressed with the above-mentioned general formula (1) A hydrogen atom or a low-grade alkanoyl radical, and R2 A hydrogen atom or a low-grade alkanoyl radical, and R3 The compound in which a low-grade alkanoyl radical is shown is manufactured by the method shown in the reaction production process type -4.

[0055] The reaction of a compound (2) and a compound (9) is performed by making both mixture heat in a solvent or under a non-solvent. As a solvent used at this reaction, solvents, these mixed solvents, etc., such as aromatic hydrocarbon, such as benzene and toluene, ethyl acetate, an acetonitrile, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, and chloroform, are mentioned, for example. Although there is no limitation and it may be suitably chosen within large limits especially as an operating rate of a compound (2) and a compound (9), it is good about a 1-20 time mol and to usually carry out mol grade use of the latter 1-3 times preferably to the former. About 30-200 degrees C of these reactions usually advance suitably [ it is desirable and ] at about 60-100 degrees C, and, generally this reaction is completed in 30 minutes - about 20 hours.

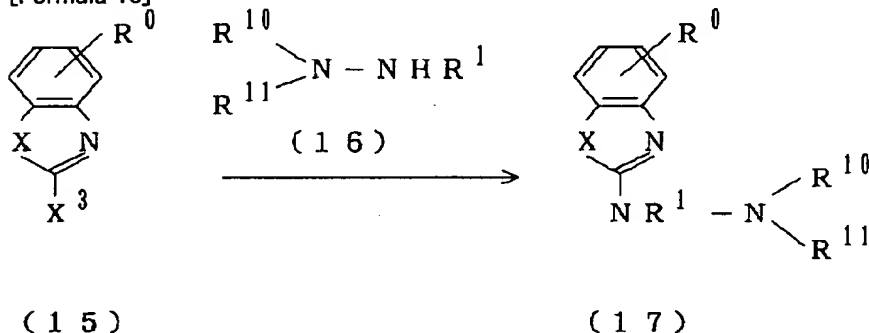
[0056] The reaction of a compound (2) and a compound (11) is performed in a suitable solvent. As a solvent used at

this reaction, polar solvents, etc. these mixed solvents, etc., such as amines, such as a pyridine, dimethylformamide, and dimethyl sulfoxide, are mentioned, for example. Although there is no limitation and it may be suitably chosen within large limits especially as an operating rate of a compound (2) and a compound (11), it is good about a 2-10 time mol and to usually carry out mol grade use of the latter 2- 5 times preferably to the former. About -10-50 degrees C of these reactions usually advance suitably [ it is desirable and ] at about 0-25 degrees C, and, generally this reaction is completed in about 1 - 20 hours.

[0057] The reaction of a compound (2) and a compound (13) is performed in a suitable solvent. As a solvent used at this reaction, polar solvents, etc. these mixed solvents, etc., such as amines, such as a pyridine, dimethylformamide, and dimethyl sulfoxide, are mentioned, for example. Although there is no limitation and it may be suitably chosen within large limits especially as an operating rate of a compound (2) and a compound (13), it is good about a 3-10 time mol and to usually carry out mol grade use of the latter 3- 5 times preferably to the former. About -10-50 degrees C of these reactions usually advance suitably [ it is desirable and ] at about -10-10 degrees C, and, generally this reaction is completed in about 1 - 20 hours.

[0058] Reaction production process type -5 [0059]

[Formula 13]

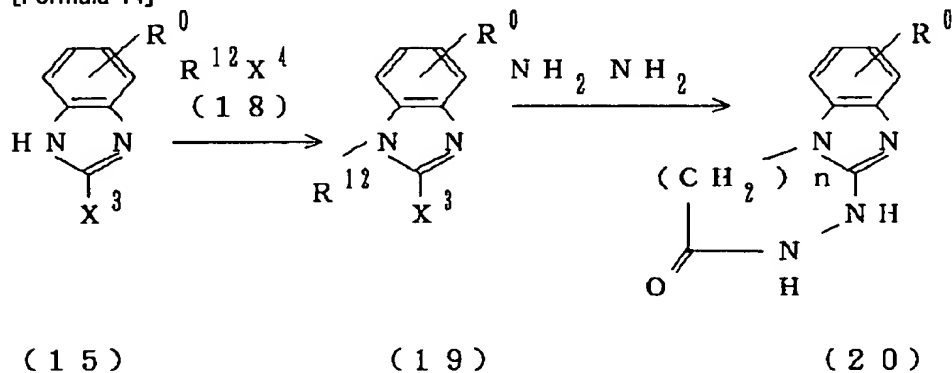


[0060] R0, R1, and X are the same as the above among [type. X3 A \*\* halogen atom is shown. R10 and R11 are the same — or it differs and a hydrogen atom, a low-grade alkyl group, or a low-grade alkanoyl radical is shown. Moreover, R10 and R11 may become together, and may show a diphenylmethylene radical. ] R2 among the compounds expressed with the above-mentioned general formula (1) And R3 The compound and R2 which show a hydrogen atom, a low-grade alkyl group, or a low-grade alkanoyl radical And R3 The compound in which it becomes together and a diphenylmethylene radical is shown is manufactured by the method shown in the reaction production process type -5.

[0061] The reaction of a compound (15) and a compound (16) is performed in a suitable solvent or under a non-solvent. As a solvent used at this reaction, solvents, these mixed solvents, etc., such as alcohols, such as aromatic hydrocarbon, such as benzene, toluene, and a xylene, a methanol, ethanol, and propanol, an acetic acid, a pyridine, dimethylformamide, and dimethyl sulfoxide, are mentioned, for example. Although there is no limitation and it may be suitably chosen within large limits especially as an operating rate of a compound (15) and a compound (16), it is good about a 1-30 time mol and to usually carry out mol grade use of the latter 1- 5 times preferably to the former. About 100-200 degrees C of these reactions usually advance suitably [ it is desirable and ] at about 130-160 degrees C, and, generally this reaction is completed in about 1 - 20 hours.

[0062] Reaction production process type -6 [0063]

[Formula 14]



[0064] The inside R0 of [type and X3 are the same as the above. X4 A \*\* halogen atom is shown. R12 shows a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group. ] The reaction of a compound (15) and a compound (18) is performed to the bottom of existence of a basic compound among a suitable solvent. As a solvent used at this reaction, ether, etc. these mixed solvents, etc., such as polar solvents, such as amines, such as a pyridine, dimethylformamide, and dimethyl sulfoxide, dioxane, a tetrahydrofuran, diethylether, and ethylene glycol wood ether, are mentioned, for example. Moreover, as a basic compound, organic base nature compounds, such as inorganic base

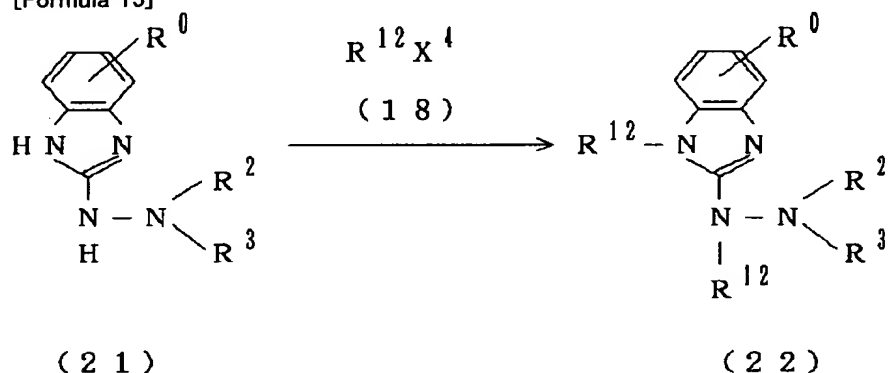
nature compounds, such as potassium carbonate and a sodium hydrogencarbonate, and sodium acetate, etc. are mentioned, for example. It is usually good about a 1–5 time mol and for this basic compound to carry out 1–2 double mol grade use preferably to a compound (15). Although there is no limitation and it may be suitably chosen within large limits especially as an operating rate of a compound (15) and a compound (18), it is good about a 1–10 time mol and to usually carry out mol grade use of the latter 1–3 times preferably to the former. About 0–100 degrees C of these reactions usually advance suitably [ it is desirable and ] at about 60–90 degrees C, and, generally this reaction is completed in about 1 – 20 hours.

[0065] In addition, it is a radical R5 to a compound (15) by replacing with a compound (18) and using the compound shown by R5–X4 (R5 and X4 are the same as the above) in the method shown in the above-mentioned reaction production process type -6. The raw material compound of the introduced request can be obtained.

[0066] The reaction of a compound (19) and a hydrazine is performed in a suitable solvent or under a non-solvent. As a solvent used at this reaction, polar solvents, etc. these mixed solvents, etc., such as amines, such as alcohols, such as aromatic hydrocarbon, such as benzene and toluene, a methanol, and ethanol, an acetic acid, and a pyridine, dimethylformamide, and dimethyl sulfoxide, are mentioned, for example. Although there is no limitation and it may be suitably chosen within large limits especially as an operating rate of a compound (19) and a hydrazine, it is good about a 1–30 time mol and to usually carry out mol grade use of the latter 1–5 times preferably to the former. About 100–200 degrees C of these reactions usually advance suitably [ it is desirable and ] at about 140–170 degrees C, and, generally this reaction is completed in about 1 – 20 hours.

[0067] Reaction production process type -7 [0068]

[Formula 15]



[0069] R0, R2, R3, and R12 and X4 are the same as the above among [type. ] The reaction of a compound (21) and a compound (18) is performed under existence of a deoxidizer among a suitable solvent. As a deoxidizer, basic compounds, such as alkali-metal alcoholate, such as a sodium METOKI side and sodium ethoxide, potassium carbonate, a sodium carbonate, a sodium hydroxide, a sodium hydrogencarbonate, triethylamine, tripropylamine, a pyridine, a quinoline, 4-dimethylaminopyridine, and sodium acetate, can be mentioned, for example. As a solvent used for the above-mentioned reaction, polar solvents, such as tertiary amine, such as aromatic hydrocarbon, such as ether, such as lower alcohol, such as a methanol, ethanol, and isopropanol, dioxane, a tetrahydrofuran, ethylene glycol wood ether, and diethylether, benzene, toluene, and a xylene, triethylamine, and tripropylamine, dimethylformamide, and dimethyl sulfoxide, etc. can be mentioned.

[0070] The amount of the compound (18) used is good to usually take preferably for a molar quantity degree 2 – 5 times more than 2 double molar quantity to a compound (21). About -10–100 degrees C of the above-mentioned reactions usually advance suitably [ it is desirable and ] at about 0–30 degrees C, and, generally this reaction is ended in about 1 – 24 hours.

[0071] the start raw material used by each above-mentioned reaction production process formula — each — a well-known compound — it is — acquisition — it is an easy compound.

[0072] By making the suitable acid or suitable base for this act, this invention compound can make the addition salt of the acid easily permitted in physis, or a base compound form, and can use advantageously this salt as well as the active principle compound of an isolation gestalt as an active principle compound of this invention inhibitor. As an acid used for this salt formation, organic acids, such as oxalic acid, a maleic acid, a fumaric acid, a malic acid, a tartaric acid, a citric acid, and a benzoic acid, can be mentioned depending on inorganic acids, such as a hydrochloric acid, a sulfuric acid, a phosphoric acid, and a hydrobromic acid, and the case, for example. Moreover, as a base compound used for the above-mentioned salt formation, a sodium hydroxide, a potassium hydroxide, a calcium hydroxide, a sodium carbonate, a potassium hydrogencarbonate, etc. can be mentioned, for example.

[0073] The compound of the general formula (1) manufactured by the describing [ above ] all directions method and its salt can carry out isolation purification from the system of reaction easily with the usual separation means, for example, distillation, the recrystallizing method, a column chromatography, preparative thin-layer chromatography, a solvent extraction method, etc.

[0074] this invention Maillard reaction inhibitor is used with the gestalt of usually common physis pharmaceutical preparation. Pharmaceutical preparation is prepared using a diluent or excipients, such as the bulking agent usually used, an extending agent, a binder, a \*\*\*\* agent, disintegrator, a surface active agent, and lubricant. As this physis

pharmaceutical preparation, various kinds of gestalten can choose according to the therapy purpose, and a tablet, a pill, powder, liquids and solutions, suspension, an emulsion, a granule, a capsule, suppositories, injections (liquids and solutions, suspension, etc.), an ointment, etc. are mentioned as that typical thing.

[0075] It faces casting in the gestalt of a tablet. As support For example, a lactose, white soft sugar, a sodium chloride, Grape sugar, a urea, starch, a calcium carbonate, a kaolin, crystalline cellulose, Excipients, such as a silicic acid, water, ethanol, propanol, simple syrup, grape-sugar liquid, Starch liquid, a gelatin solution, a carboxymethyl cellulose, a shellac, Binders, such as methyl cellulose, potassium phosphate, and a polyvinyl pyrrolidone, Desiccation starch, sodium alginate, agar powder, the end of a laminaran, A sodium hydrogencarbonate, a calcium carbonate, and polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester Sodium lauryl sulfate, a stearin acid monoglyceride, starch, Decay inhibitors, such as disintegrator, such as a lactose, white soft sugar, stearin, cocoa butter, and hydrogenated oil, Absorption enhancers, such as a quarternary-ammonium-salt radical and sodium lauryl sulfate, Lubricant, such as a polyethylene glycol, etc. can be used in adsorbents, such as moisturizers, such as a glycerol and starch, starch, a lactose, a kaolin, a bentonite, and a colloid silicic acid, purification talc, a stearate, and the end of a boric acid. Furthermore, a tablet can be used as the tablet which gave the usual coating if needed, for example, a sugar-coated tablet, a gelatin encapsulation lock, an enteric tablet, a film coated tablet or an auxiliary rim lock, and a multilayered tablet.

[0076] It faces casting in the gestalt of a pill and disintegrator, such as binders, such as excipients, such as grape sugar, a lactose, starch, cacao butter, hardening vegetable oil, a kaolin, and talc, gummi arabicum pulveratum, powdered tragacanth, gelatin, and ethanol, a laminaran, and agar, etc. can be used as support. It faces casting in the gestalt of suppositories and the ester of a polyethylene glycol, cacao butter, higher alcohol, and higher alcohol, gelatin, semisynthetic glyceride, etc. can be used as support. Preparation of a capsule mixes various kinds of support and this invention compounds which were usually illustrated above according to a conventional method, and is performed by filling up a hard gelatine capsule, a hard capsule, etc.

[0077] When prepared as injections, liquids and solutions, an emulsion, and suspension are sterilized, and it is desirable that they are blood and an isotonicity. It faces casting in these gestalten and water, a lactic-acid aqueous solution, ethyl alcohol, propylene glycol, ethoxylation isostearyl alcohol, and polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester can be used as a diluent. In addition, the salt, the BUTOU sugar, or the glycerol of sufficient amount to prepare an isosmotic solution in this case may be made to contain in physic pharmaceutical preparation, and the usual solubilizing agent, a buffer, an aponia-ized agent, etc. may be added. A coloring agent, a preservative, perfume, a flavor agent, a sweetening agent, etc. and other drugs may be made to contain in physic pharmaceutical preparation if needed furthermore.

[0078] It faces manufacturing medicine in the gestalt of a paste, a cream, and gel, and white vaseline, paraffin, a glycerol, a cellulosic, a polyethylene glycol, silicon, a bentonite, etc. can be used as a diluent.

[0079] Although especially the amount of this invention compound which should be contained in this invention physic pharmaceutical preparation is not limited but is suitably chosen from a large range, it is usually good in physic pharmaceutical preparation to consider as 1 - 70 % of the weight. Although the medication method of this invention physic pharmaceutical preparation does not have especially a limit and various decision is made according to various and formulation, such as a patient's age, conditions of sex and others, and a condition of a disease, etc., a medicine is prescribed for the patient by taking orally or parenteral usually systemic or locally. for example, it administers orally with the gestalt of a tablet, a pill, liquids and solutions, suspension, an emulsion, a granule, and a capsule — having — the gestalt of injections — necessity — responding — the usual water addition — mixing — the inside of the inside of a vein, intramuscular, and a hide, and hypodermically — or intraperitoneal administration is carried out, and also intrarectal administration is carried out as suppositories, or it is applied as an ointment.

[0080] Although the dose to the man of this invention physic pharmaceutical preparation is suitably chosen by age, weight, a symptom, a curative effect, a medication method, the processing time, etc., a medicine may usually be prescribed for the patient in about 0.1-100mg per weight per day of 1kg, and this pharmaceutical preparation may be prescribed for the patient in several steps from 1 time per day. Of course, as mentioned above, since a dose is changed on condition that versatility, an amount smaller than the above-mentioned dose range may be enough as it, and it may be required across a range.

[0081]

[Example] The example of manufacture of the compound used by this invention is hereafter given as an example, and, subsequently the pharmacological test result and the example of pharmaceutical preparation of compounds, such as this, are shown.

[0082] Mixture (manufacture 2-hydrazino benzothiazole 0.66g of example 12-[2-(N-benzoyl thio carbamoyl) hydrazino] benzothiazole, benzoyl isothiocyanate 0.65g, and tetrahydrofuran 5ml) was agitated under the room temperature for 16 hours. The crystal which \*\*\*\*(ed) was separated, it recrystallized [ mixture / of a methanol-methylene chloride (1:1, V/V) ], and the 0.79g of the above-mentioned purpose compounds was obtained.

[0083] NMR(DMSO-d6) deltappm: 7.08-8.01 (m, 9H), 10.89 (brs, 1H), 11.68 (brs, 1H), 12.64 (brs, 1H).

[0084] Instead of the manufacture benzoyl isothiocyanate of example 22-[2-(N-ethoxycarbonyl thio carbamoyl) hydrazino] benzothiazole, ethoxycarbonyl isothiocyanate was used and the above-mentioned purpose compound was obtained like the example 1.

[0085] NMR(DMSO-d6) deltappm: 1.27 (t, 3H, J= 6.93Hz), 4.22 (q, 2H, J= 6.93Hz), 7.07-7.76 (m, 4H), 8.16 (brs, 1H), 11.35 (brs, 1H), 11.57 (brs, 1H).

[0086] Manufacture 2-hydrazino benzothiazole 0.50g of example 32-(2-benzoyl hydrazino) benzothiazole was melted

to tetrahydrofuran 10ml, benzoyl chloride 0.42g was added under ice-cooling, and it agitated under the room temperature for 5 hours. The crystal which \*\*\*\*(ed) was separated, the silica gel column chromatography (methylene chloride: eluate; methanol = 9:1) refined, and the 0.48g of the above-mentioned purpose compounds was obtained.

[0087] NMR(DMSO-d6) deltappm: 10.02 (brs, 1H) 7.08-7.95 (m, 9H), 10.96 (brs, 1H).

[0088] The heating ring current of the mixture (2-hydrazino benzimidazole 0.80g and acetone 20ml compounded according to manufacture N.P.Bednyagina of the example 42-isopropylidene hydrazino benzimidazole, I.Ya.Postovskii, Zhur.Obshchei, Khim, and 30 and 1431 (1960)) was carried out for 1 hour. Reduced pressure distilling off of the acetone was carried out, and the 1.02g of the above-mentioned purpose compounds was obtained.

[0089] NMR(DMSO-d6) deltappm: 1.93 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 6.88-6.93 (m, 2H), 7.17-7.20 (m, 2H).

[0090] Mixture (manufacture 2-KURORU benzimidazole 0.15g of the example 52-diphenyl methylidyne hydrazino benzimidazole, benzophenone hydrazone 0.98g, and ethanol 7ml) was heated at 150 degrees C among the sealed tube. Reduced pressure distilling off of the solvent was carried out 2 hours after, the silica gel column chromatography (chloroform: eluate; methanol = 10:1) refined residue, and the 0.20g of the above-mentioned purpose compounds was obtained.

[0091] Melting point: Mixture (2-KURORU benzimidazole 0.30g compounded by the method of a publication to manufacture JP,41-14118,B of the 245-247 degree-C example 62-(2-methyl hydrazino) benzimidazole and methylhydrazine 0.53ml) was agitated at 150 degrees C among the sealed tube for 2 hours. It cooled, the crystal which adds and generates 10ml of water was separated, and the 0.22g of the above-mentioned purpose compounds was obtained.

[0092] NMR(DMSO-d6) deltappm: 3.20 (s, 3H), 4.78 (brs, 1H), 6.84-6.97 (m, 3H), and 7.12- 7.17 (m, 2H) and 10.58 (s, 1H).

[0093] 2-KURORU benzimidazole 1.53g and chloroacetic-acid ethyl 1.47g compounded by the method of a publication to manufacture JP,41-14118,B of the 1, 2, 3, and 4-tetrahydro-[1, 2, 4] example 73-oxo-TORIAJINO [4 and 3-a] benzimidazole were melted to dimethylformamide 10ml, 0.83g of potassium carbonate was added, and it agitated at 80 degrees C for 2 hours. Reaction mixture was supplied to 150ml of iced water, and 150ml of ethyl acetate extracted. After drying an organic layer on anhydrous sodium sulfate, reduced pressure distilling off of the solvent was carried out. The silica gel column chromatography (eluate; hexane-ethyl-acetate =4:1) refined residue, and 1.25g of 2-Krol-1-ethoxycarbonyl methylbenzimidazol was obtained.

[0094] Mixture (2-Krol-1-ethoxycarbonyl methylbenzimidazol 0.72g obtained above and anhydrous HITORAJIN 1.92ml) was agitated at 150 degrees C among the sealed tube for 3 hours. It cooled, the crystal which adds and generates 10ml of water was separated, and the 0.22g of the above-mentioned purpose compounds was obtained.

[0095] NMR(DMSO-d6) deltappm: 4.61 (s, 2H) and 6.86- 7.32 (m, 5H) and 10.13 (s, 1H).

[0096] Manufacture N.P.Bednyagina of example 82-isopropylidene hydrazino-1-methylbenzimidazol, I.Ya.Postovskii, Zhur.Obshchei, Khim, and the 2-hydrazino-1-methylbenzimidazol compounded according to 30 and 1431 (1960) were used as the start raw material, and the above-mentioned purpose compound was obtained like the example 4.

[0097] NMR(DMSO-d6) deltappm: 2.15 (s, 3H), 2.20 (s, 3H) and 3.39 (s, 3H), and 7.30- 7.63 (m, 4H) and 13.13 (brs, 1H).

[0098] 1 hour after adding 2-isopropylidene hydrazino benzimidazole 1.88g manufactured in the manufacture example 4 of the example 91-ethoxy carbonylmethyl-2-(1-ethoxy carbonylmethyl-2-isopropylidene hydrazino) benzimidazole to the dimethylformamide 50ml suspension of 1.2g of sodium hydride 60% and agitating it under ice-cooling, chloroacetic-acid ethyl 4.9g was added, iced water was added to the reaction mixture agitated at the room temperature for 1 hour, and the methylene chloride extracted. The extract was carried out after desiccation and reduced pressure distilling off of the solvent was carried out on sulfuric anhydride magnesium. The silica gel column chromatography (eluate; hexane-ethyl-acetate =1:1) refined residue, and the 1.58g of the above-mentioned purpose compounds was obtained.

[0099] NMR(CDCI3) deltappm: 1.25 (t, 6H, J= 7.26Hz), 1.89 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 4.21 (q, 4H, J= 7.26Hz), 4.59 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.71-6.83 (m, 4H), 6.88-7.01 (m, 2H).

[0100] The 2-Krol-5-methylbenzimidazol and the anhydrous hydrazine which were compounded according to manufacture L.S.Efros of example 102-hydrazino-5-methylbenzimidazol, B.A.Porai-Koshits, S.G.Farbenshtein, Zhur.Obshch, Khim, and 23 and 1691 (1953) were used as the start raw material, and the above-mentioned purpose compound was obtained like the example 6.

[0101] NMR(DMSO-d6) deltappm: 1.92 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 6.73 (d, 1H, J= 7.59Hz), 6.99 (s, 1H), 7.06 (d, 1H, J= 7.92Hz).

[0102] The 2-hydrazino-5-methylbenzimidazol manufactured in the manufacture example 10 of example 112-isopropylidene hydrazino-5-methylbenzimidazol was used as the start raw material, and the above-mentioned purpose compound was obtained like the example 4.

[0103] NMR(DMSO-d6) deltappm: 9.92 (brs, 1H) 1.91 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 6.75 (d, 1H, J= 9.57Hz), 6.98-7.06 (m, 2H), 11.02 (brs, 1H).

[0104] Manufacture 2-KURORU benzimidazole 2g of the example 121-benzyl-2-isopropylidene hydrazino benzimidazole, benzyl chloride 4ml, and 2ml of ethanol solutions of 30% sodium hydroxide were melted to ethanol 10ml, and heating reflux was carried out for 1 hour. After radiationnal cooling, water was added and the methylene chloride extracted. The extract was carried out after desiccation and reduced pressure distilling off of the solvent was carried out on sulfuric anhydride magnesium. The silica gel column chromatography (eluate;

hexane-ethyl-acetate =7:3) refined residue, and 2.28g of 1-benzyl-2-KURORU benzimidazole was obtained.

[0105] 1.28g of 1-benzyl-2-hydrazino benzimidazole was obtained like the example 10 using this.

[0106] Furthermore, this was operated like the example 4 and the 0.28g of the above-mentioned purpose compounds was obtained.

[0107] NMR(DMSO-d6)  $\delta$ ppm: 2.13 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 5.73 (s, 2H), 7.28-7.53 (m, 9H).

[0108] The above-mentioned purpose compound was obtained like the example 9, using the

1-benzyl-2-isopropylidene hydrazino benzimidazole manufactured in the process example 12 of the example

131-benzyl-2-(1-ethoxy carbonylmethyl-2-isopropylidene hydrazino) benzimidazole as a start raw material.

[0109] NMR(CDCI3)  $\delta$ ppm: 1.25 (t, 3H, J= 7.26Hz), 1.91 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 4.20 (q, 2H, J= 7.26Hz), 4.57 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.74-6.86 (m, 1H), 6.87-6.98 (m, 1H), 7.19-7.35 (m, 7H).

[0110] Instead of the manufacture benzyl chloride of the example 141-(4-KURORU benzyl)-2-isopropylidene hydrazino benzimidazole, 4-KURORU benzyl chloride was used and the above-mentioned purpose compound was obtained like the example 12.

[0111] NMR(DMSO-d6)  $\delta$ ppm: 2.09 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.11-7.15 (m, 1H), 7.29-7.49 (m, 6H).

[0112] The Maillard reaction inhibitory action of the compound of a pharmacological test general formula (1) was checked by the screening system described below.

[0113] After having dissolved the lysozyme and the fructose in the 0.2M sodium phosphate buffer solution (pH7.4) so that it might become the concentration of 10mg [ ml ] /and 100mM, respectively, and carrying out an incubation for three days at 37 degrees C, electrophoresis was performed for the constant rate using ejection SDS-PAGE. After electrophoresis, 0.2% KOMASHI Brilliant The quantum of the amount of generation of the duplicitas was carried out with the densitometer after dyeing in blue R-250.

[0114] It added before the incubation, and the sample offering compound investigated the depressor effect over the duplicitas generation in various concentration, and calculated IC50 value. And aminoguanidine which is a known compound as a GURIKESHON inhibitor was set as the solubility object, and it asked for the pair aminoguanidine ratio (IC50 value of IC50 value / sample offering compound of aminoguanidine) using IC50 value.

[0115] The supply compound is as follows.

[0116] 1. Acetone Benzothiazolyl-2-Hydrazone 2.2-[2- Hydrazino] benzothiazole 3.2-[2-(N-ethoxycarbonyl thio carbamoyl) hydrazino] benzothiazole 4.2-(2-benzoyl hydrazino) benzothiazole 5.2- (N-benzoyl thio carbamoyl) Benzothiazole 6.2- (2 and 2-diacetyl hydrazino) Benzothiazole 7.2- (2-acetyl hydrazino) (1, 2, and 2-thoria cetyl hydrazino) Benzothiazole 8.2-HIJIRAJINO benzimidazole 9.2 - Isopropylidene hydrazino benzimidazole 10.2-diphenyl methylidyne hydrazino benzimidazole 11.3-oxo- 1, 2, 3, 4-tetrahydro-[1, 2, 4] TORIAJINO [4, 3-a] benzimidazole 12.2- (2-methyl hydrazino) Benzimidazole 13.2-hydrazino-1-methylbenzimidazol 14.2-isopropylidene hydrazino-1-methylbenzimidazol 15.1-ethoxy carbonylmethyl -2 - ( ) [ 1-ethoxy carbonylmethyl-2-isopropanal PIRIDE ] NHIDORAJINO benzimidazole 16.2-hydrazino-5-methylbenzimidazol 17.2-isopropylidene hydrazino-5-methylbenzimidazol 18.1-benzyl-2-isopropylidene hydrazino benzimidazole 19.1-benzyl-2- (1-ethoxy carbonylmethyl-2-isopropylidene hydrazino) Benzimidazole 20.1-(4-KURORU benzyl)-2-isopropylidene hydrazino benzimidazole result It is shown in a table 1.

[0117]

[A table 1]

供試化合物	アミノグアニジンの I C <sub>50</sub> 値
	供試化合物の I C <sub>50</sub> 値
1	2 . 0
2	9 . 2
3	0 . 7
4	3 . 8
5	1 . 7
6	0 . 3
7	0 . 5
8	5 . 1
9	1 . 3
1 0	0 . 3
1 1	2 3 . 3
1 2	1 . 1
1 3	9 0 . 7
1 4	5 7 . 7
1 5	1 . 2
1 6	5 . 1
1 7	2 . 4
1 8	7 . 9
1 9	1 . 0
2 0	7 6 . 6

[0118] After mixing each component below the example of pharmaceutical preparation, tablet 100 lock which tablets and has a 50mg active ingredient in 1 lock was obtained.

[0119]

2-[2-(N-ethoxycarbonyl thio carbamoyl) hydrazino] benzothiazole 5g sodium lauryl sulfate 0.2g magnesium stearate 0.2g crystalline cellulose 4.6g

[Translation done.]

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-305964

(43)公開日 平成6年(1994)11月1日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
A 6 1 K 31/415	ADP	7431-4C		
	AGZ	7431-4C		
31/425	AED	7431-4C		
31/53		7431-4C		
C 0 7 D 235/30	A			

審査請求 未請求 請求項の数 2 OL (全 13 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平6-27097

(22)出願日 平成6年(1994)2月25日

(31)優先権主張番号 特願平5-37815

(32)優先日 平5(1993)2月26日

(33)優先権主張国 日本(JP)

(71)出願人 000206956

大塚製薬株式会社

東京都千代田区神田司町2丁目9番地

(72)発明者 安村 貢一

滋賀県大津市打出浜8番11-401

(72)発明者 宮嶋 啓介

滋賀県大津市真野1-13-410号

(72)発明者 長濱 貴男

滋賀県大津市坂本7丁目30番56号

(72)発明者 石川 伸太郎

滋賀県大津市堅田1丁目8番63号

(74)代理人 弁理士 三枝 英二 (外4名)

最終頁に続く

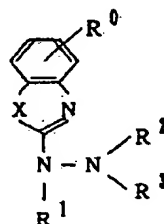
(54)【発明の名称】 メイラード反応阻害剤

(57)【要約】

【目的】 本発明は、メイラード反応阻害剤を提供することを目的とする。

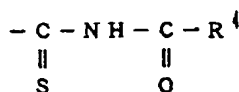
【構成】 本発明のメイラード反応阻害剤は、一般式

【化1】



【式中、R<sup>1</sup> は水素原子、低級アルキル基又は低級アルカノイル基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子、低級アルキル基又は低級アルカノイル基を示し、R<sup>3</sup> は水素原子、低級アルカノイル基、ベンゾイル基又は基

【化2】



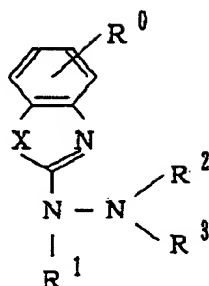
(R<sup>4</sup> はフェニル基又は低級アルコキシ基を示す)を示す。またR<sup>2</sup> 及びR<sup>3</sup> は一緒になって低級アルキリデン基、ジフェニルメチレン基又はフェニル低級アルキリデン基を示してもよい。Xは-S-又は-N(R<sup>5</sup>)-を示す。R<sup>5</sup> は水素原子又は低級アルコシカルボニル低級アルキル基を示す。更にR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 及びR<sup>5</sup> は結合して6~8員環を形成してもよい。】で示される化合物及びその塩から選ばれる化合物の少なくとも一つを有効成分として含有するものである。

1

【特許請求の範囲】

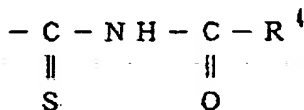
【請求項1】 一般式

【化1】



【式中、R<sup>0</sup> は水素原子又は低級アルキル基又を示し、R<sup>1</sup> は水素原子、低級アルキル基、低級アルカノイル基又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を示し、R<sup>2</sup> は水素原子、低級アルキル基又は低級アルカノイル基を示し、R<sup>3</sup> は水素原子、低級アルカノイル基、ベンゾイル基又は基

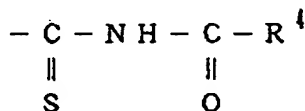
【化2】



(R<sup>4</sup> はフェニル基又は低級アルコキシ基を示す) を示す。またR<sup>2</sup> 及びR<sup>3</sup> は一緒になって低級アルキリデン基、ジフェニルメチレン基又はフェニル低級アルキリデン基を示してもよい。Xは—S—又は—N(R<sup>5</sup>)—を示す。R<sup>5</sup> は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基又はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基を示す。更にR<sup>2</sup> 及びR<sup>3</sup> は結合して6～8員環を形成してもよい。) で示される化合物及びその塩から選ばれる化合物の少なくとも一つを有効成分として含有するメイラード反応阻害剤。

【請求項2】 請求項1に示す一般式中、(1-1) R<sup>0</sup> が水素原子を示し、R<sup>1</sup> が水素原子を示し、R<sup>2</sup> が水素原子を示し、R<sup>3</sup> が基

【化3】



(R<sup>4</sup> はフェニル基又は低級アルコキシ基) を示し且つXが—S—を示す化合物、(1-2) R<sup>0</sup> が水素原子を示し、R<sup>1</sup> が水素原子を示し、R<sup>2</sup> が水素原子を示し、Xが—N(R<sup>5</sup>)—を示し、R<sup>3</sup> 及びR<sup>5</sup> が結合して6～8員環を形成する化合物、及び(1-3) R<sup>0</sup> が水素原子又は低級アルキル基を示し、R<sup>1</sup> が水素原子又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を示し、R<sup>2</sup> が水素原子又は低級アルキル基及びR<sup>3</sup> が水素原子をそれ

2

ぞれ示すか又はR<sup>2</sup> 及びR<sup>3</sup> が一緒になって低級アルキリデン基又はジフェニルメチレン基を示し、Xが—N(R<sup>5</sup>)—(R<sup>5</sup> は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基又はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基を示す) を示すが、R<sup>2</sup> とR<sup>3</sup> が同時に水素原子を示す場合はR<sup>0</sup> は低級アルキル基を示すものとする化合物から選ばれる化合物又はそれらの塩。

【発明の詳細な説明】

10 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は新規なメイラード反応阻害剤及び該阻害剤のための新規な有効成分化合物に関する。

【0002】

【従来の技術】 生体内でのメイラード反応は、蛋白質中に存在する遊離アミノ基によってグルコースなどの還元糖のアルデヒド基が求核反応によって攻撃され、アルジミンと呼ばれるシッフ塩基を形成することから始まる。次に引き続いて転移を起こしてより安定なアマドリ化合物を形成(非酵素的グリケーション)する。アマドリ化合物は、更に他の蛋白質中のアミノ基と一連の反応をすることによって、褐色の蛍光性物質を形成して蛋白質間の架橋を引き起こす。歴史的には、1912年、メイラード(Maillard)が、アミノ酸と還元糖の混合液を加熱すると褐色に着色することを報告し[Maillard, L., C., Compt. Rend. Soc. Biol., 72, 599(1912)]、それ以降、この反応は、メイラード反応と呼ばれている。この時彼は既にこの反応が、生体中でも起こり得る事を示唆した。1968年、ラーバー(Rabbar)らは、ヘモグロビンの微小画分であるヘモグロビンA<sub>1c</sub>が、糖尿病患者血中で増加するのを見だし[Rabbar, S., Clin. Chim. Acta., 22, 296(1968)]、更にこのヘモグロビンA<sub>1c</sub>が、ヘモグロビンβ鎖N末端バリンにグルコースがアマドリ転移した型で結合したものであること[Stevens, V. J., Vlassara, H., Abati, A., & Cerami, A., J. Biol. Chem., 252, 2998(1977)]等が判明し生体内での非酵素的グリケーションの存在が証明された。

【0003】 近年では、更に種々の生体蛋白質がメイラード反応をうけることが確認されている。例えば、グリケーションを受けたヘモグロビン量は、糖尿病患者において約3倍に増加していた[Abraham, E. C. et al., J. Lab. Clin. Med. 102, 187(1983)]。糖尿病患者血清アルブミンでもグリケーション量の増加がみられている[R. D. Lhofer and O. H. Wieland, Diabetes, 29, 417(1980)]。また、糖尿病患者から得られた皮膚コラーゲンにおいて、蛍光の増大が認められている[Vincent M. Monnier, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81, 583(1984)]。非酵素的グリケーションは、健康人においても見られる現象であるが、この褐色の蛍光性物質の蓄積は代謝回転速度の遅い蛋白質で、老化や血糖値の上昇する糖尿病状態に

3

において、顕著に観察される。これは、メイラード反応生成物の蓄積量が、血糖値とその標的蛋白質の代謝回転速度等によって決定されるためであるとパトリック (Patrick) らによって論じられている [Patrick, J.S., Thorpe, S.R., Baynes, J.W. Journal of Gerontology 45, 1, B18-23 1990]。

【0004】この様なメイラード反応生成物と糖尿病及び老化に関わる種々の病因との関連が論じられている。たとえば、グリケーション化血清蛋白質をマウスに12週間にわたって静脈内投与すると糖尿病で見られる様な典型的な腎障害を引き起こすこと [B.A. McVerry et al. The Lancet 5, 738 (1980)] が報告されている。糖尿病性神経障害の成因の一つとして神経ミエリン蛋白質の非酵素的グリケーションの関与も考えられている [Monnier, V.M. et al., Clin. Endocrinol. Metab. 11, 431 (1982)]。

【0005】眼球レンズクリスタリンは、生合成された後は代謝回転の無い特殊な蛋白質であるが、セラミ (Cerami) らは、このクリスタリンがグリケーションを受けるとジスルフィド結合を有する無色の架橋体と、有色で蛍光を有する架橋体が形成されることを見いだした [Monnier, V.M. & Cerami, A., Science, 211, 491 (1981) Monnier, V.M. & Cerami, A., Biochim. Biophys. Acta, 760, 97 (1983)]。クリスタリンがグリケーションを受けることによって生じる重合、不溶性化、蛍光の増大、及び褐色化は、加齢に伴うレンズの変化と酷似している [Chiou, S. H., et al., J. Biol. Chem. 256, 5176 (1981)]。

【0006】結合組織を構成する蛋白質であるコラーゲン、エラスチンは、代謝回転の非常に遅い蛋白質であるが、腎糸球体基底膜、皮膚、腱などにおいて、グルコースとの結合物が見いだされている [Monnier, V.M., et al., Maillard Reaction in Food, Prog. Food Nutr. Sci. 5, 315, Pergamon Press, London]。ブラウンリー (Brownlee) らは、糖尿病ラットにおいて血管壁コラーゲンの架橋が増加し蛍光性物質が蓄積すること、またそれが非酵素的な機構によることを示し [Brownlee, M. et al., Science, 232, 1629 (1986)]、動脈壁の硬化との関連も考えられている [Rosenburg, H., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 91, 498 (1979)]。

【0007】以上のように生体内メイラード反応は、糖尿病並びに老化に関わる種々の疾患に関与しているものと考えられる。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】本発明は新規なメイラード反応阻害剤及び該阻害剤のための新規な有効成分化合物を提供することを目的とする。

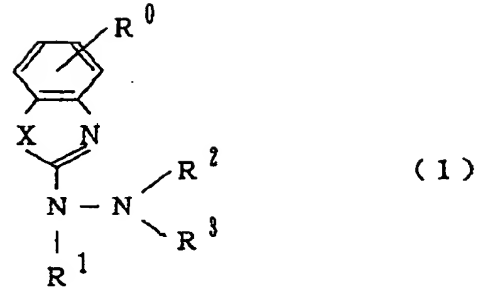
【0009】

【課題を解決するための手段】本発明によれば下記一般式 (1)

【0010】

【化4】

4

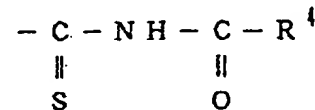


(1)

10 【0011】【式中、 $R^1$  は水素原子、低級アルキル基又は低級アルカノイル基を示し、 $R^2$  は水素原子、低級アルキル基又は低級アルカノイル基を示し、 $R^3$  は水素原子、低級アルカノイル基、ベンゾイル基又は基

【0012】

【化5】



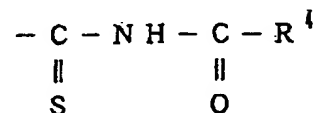
20 【0013】( $R^4$  はフェニル基又は低級アルコキシ基を示す)を示す。また $R^2$  及び $R^3$  は一緒になって低級アルキリデン基、ジフェニルメチレン基又はフェニル低級アルキリデン基を示してもよい。Xは-S-又は-N( $R^5$ )-を示す。 $R^5$  は水素原子又は低級アルコシカルボニル低級アルキル基を示す。更に $R^2$ 、 $R^3$  及び $R^5$  は結合して6~8員環を形成してもよい。)で示される化合物及びその塩から選ばれる化合物の少なくとも一つを有効成分として含有するメイラード反応阻害剤が提供される。

30 【0014】また本発明によれば、上記メイラード反応阻害剤の有効成分化合物として有用な、下記(1-1)~(1-3)の新規な化合物及びそれらの塩が提供される。

【0015】(1-1) 上記一般式(1)中、 $R^0$  が水素原子を示し、 $R^1$  が水素原子を示し、 $R^2$  が水素原子を示し、 $R^3$  が基

【0016】

【化6】



【0017】( $R^4$  はフェニル基又は低級アルコキシ基)を示し且つXが-S-を示す化合物。

【0018】(1-2) 上記一般式(1)中、 $R^0$  が水素原子を示し、 $R^1$  が水素原子を示し、 $R^2$  が水素原子を示し、Xが-N( $R^5$ )-を示し、 $R^3$  及び $R^5$  が結合して6~8員環を形成する化合物。

50 【0019】(1-3) 上記一般式(1)中、 $R^0$  が水素原子又は低級アルキル基を示し、 $R^1$  が水素原子又は

5

低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を示し、 $R^2$  が水素原子又は低級アルキル基及び $R^3$  が水素原子をそれぞれ示すか又は $R^2$  及び $R^3$  が一緒になって低級アルキリデン基又はジフェニルメチレン基を示し、 $X$  が $-N(R^5)-$  ( $R^5$  は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基又はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基を示す)を示すが、 $R^2$  と $R^3$  が同時に水素原子を示す場合は $R^0$  は低級アルキル基を示すものとする化合物。

【0020】上記式(1)で表わされる化合物及びその塩は、メイラード反応を阻害することにより、種々の糖尿病合併症、例えば、冠動脈性疾患、末梢循環障害、脳血管障害、糖尿病性神経症、腎症、動脈硬化症、関節硬化症、白内障および網膜症、また、老化によって引き起こされる疾患、例えば、アテローム性動脈硬化症、老人性白内障の治療及び／又は予防に有用である。特に上記化合物及びその塩は、持続時間が長く、体内吸収が優れ、低毒性で安全性が高く、化合物の安定性に優れ、製剤化しやすい等の長点を有する。

【0021】本明細書において示される各基は、より具体的には夫々次の通りである。

【0022】低級アルキル基としては、それが独立に存在する場合又は他の基中に存在する場合の如何を問わず、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキル基を例示できる。

【0023】低級アルコキシ基としては、それが独立に存在する場合又は他の基中に存在する場合の如何を問わず、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルコキシ基を例示できる。

【0024】低級アルカノイル基としてはそれが独立に存在する場合又は他の基中に存在する場合の如何を問わず、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、tert-ブチルカルボニル、ヘキサノイル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルカノイル基を例示できる。

【0025】低級アルキリデン基としては、メチレン、エチリデン、プロピリデン、イソプロピリデン、ブチリデン、tert-ブチリデン、ペンチリデン、ヘキシリデン基等の炭素数1~6直鎖又は分枝状のアルキリデン基を例示できる。

【0026】フェニル低級アルキリデン基としては、ベンジリデン、2-フェニルエチリデン、1-フェニルエチリデン、3-フェニルプロピリデン、4-フェニルブチリデン、1, 1-ジメチル-2-フェニルエチリデン、5-フェニルペンチリデン、6-フェニルヘキシリデン、2-メチル-3-フェニルプロピリデン基等のア

6

ルキリデン部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキリデン基であるフェニルアルキリデン基を例示できる。

【0027】低級アルコキシカルボニル低級アルキル基としては、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、3-メトキシカルボニルプロピル、4-エトキシカルボニルブチル、6-プロポキシカルボニルヘキシル、5-イソプロポキシカルボニルペンチル、1, 1-ジメチル-2-ブトキシカルボニルエチル、2-メチル-3-tert-ブトキシカルボニルプロピル、2-ペンチルオキシカルボニルエチル、ヘキシルオキシカルボニルメチル基等のアルコキシ部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルコキシ基であり、アルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキル基であるアルコキシカルボニルアルキル基を例示できる。

【0028】ハロゲン原子としてはそれが独立に存在する場合又は他の基中に存在する場合の如何を問わず、弗素原子、臭素原子、塩素原子及び沃素原子を例示できる。

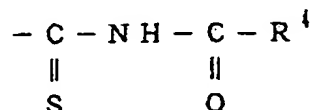
【0029】フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基としては、例えば、ベンジル、2-フルオロベンジル、3-ブロモベンジル、4-クロロベンジル、4-ヨードベンジル、2-フェニルエチル、1-(4-クロロフェニル)エチル、3-(4-ブロモフェニル)プロピル、4-(2-フルオロフェニル)ブチル、5-(3-ブロモフェニル)ペンチル、6-フェニルヘキシル、2-メチル-3-(3-クロロフェニル)プロピル基等のアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキル基であるフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニルアルキル基を例示できる。

【0030】上記一般式(1)で表わされる化合物には、立体異性体、光学異性体、幾何異性体等がすべて包含される。

【0031】本発明阻害剤の有効成分化合物として特に好ましいものとしては、一般式中、 $R^0$  が水素原子又は低級アルキル基又を示し、 $R^1$  が水素原子を示し、 $R^2$  が水素原子及び $R^3$  が水素原子又は基

【0032】

【化7】



【0033】( $R^4$  はフェニル基を示す)をそれぞれ示すか又は $R^2$  及び $R^3$  が一緒になって低級アルキリデン基を示し、 $X$  が $-S-$ 又は $-N(R^5)-$  ( $R^5$  は水素原子、低級アルキル基又はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基を示す)を示し、更に $R^3$  及び $R^5$  は結合して6~8

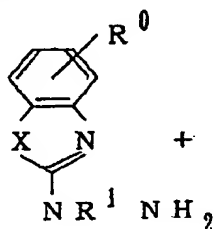
50

7

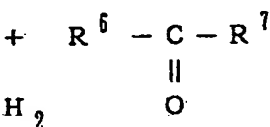
員環を形成してもよい化合物及びその塩を例示できる。

【0034】また本発明阻害剤のための新規な有効成分化合物は、前記(1-1)～(1-3)の3種に大別でき、之等各群に属する化合物はいずれも好ましいものである。特に上記(1-3)に属する化合物中の好ましいものとしては、下記(1-4)及び(1-5)の各化合物を例示できる。

【0035】(1-4)前記一般式(1)中、 $R^0$ が水素原子を示し、 $R^1$ が水素原子を示し、 $R^2$ 及び $R^3$ が一緒になって低級アルキリデン基を示し、Xが-N(10  $R^5$ )-を示し、 $R^5$ が水素原子、低級アルキル基又はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することの\*



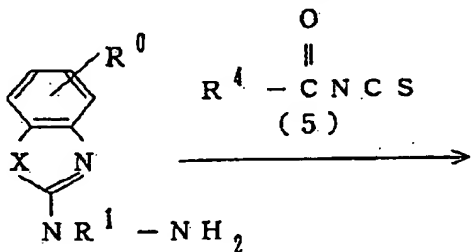
(2)



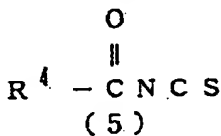
(3)

【0040】〔式中、 $R^0$ 、 $R^1$ 及びXは前記に同じ、 $R^6$ 及び $R^7$ は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基又はフェニル基を示す。〕上記一般式(1)で表わされる化合物のうち、 $R^2$ 及び $R^3$ が一緒になり低級アルキリデン基、ジフェニルメチレン基又はフェニル低級アルキリデン基を示す化合物は、上記反応工程式-1に示す方法により製造される。

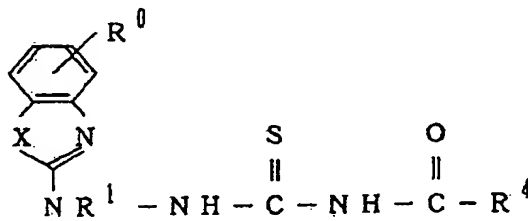
【0041】化合物(2)と化合物(3)との反応は、両者の混合物を溶媒中又は無溶媒下に加熱させることにより行なわれる。該反応で用いられる溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等の低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の※



(2)



(5)



(6)

【0044】〔式中、 $R^0$ 、 $R^1$ 、 $R^4$ 及びXは前記に同じ。〕上記一般式(1)で表わされる化合物のうち、 $R^3$ が基

【0045】

【化10】

8

\*あるフェニル低級アルキル基を示す化合物。

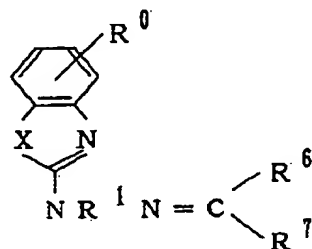
【0036】(1-5)前記一般式(1)中、 $R^0$ が低級アルキル基を示し、 $R^1$ が水素原子を示し、 $R^2$ 及び $R^3$ がそれぞれ水素原子を示すか或は $R^2$ 及び $R^3$ は一緒になって低級アルキリデン基を示し、Xが-NH-を示す化合物。

【0037】本発明メイラード反応阻害剤の有効成分化合物(1)は、種々の方法により製造され得る。例えば下記に示す各種の方法により製造できる。

【0038】反応工程式-1

【0039】

【化8】



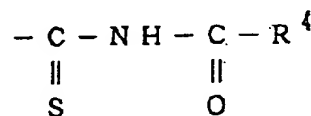
(4)

※エーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等やこれらの混合溶媒等が挙げられる。化合物(2)と化合物(3)との使用割合としては、特に限定がなく広い範囲内で適宜選択され得るが、通常前者に対して後者を1～20倍モル程度、好ましくは1～3倍モル程度使用するのがよい。該反応は、通常30～200℃程度、好ましくは60～100℃程度で好適に進行し、一般に1～24時間程度で該反応は完結する。

【0042】反応工程式-2

【0043】

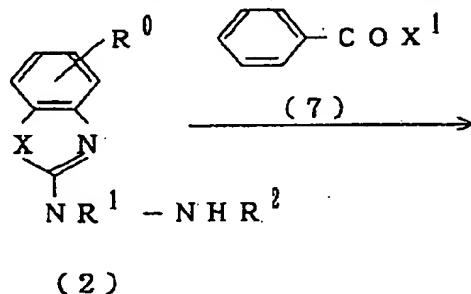
【化9】



★ 【0046】〔 $R^4$ は前記に同じ。〕を示す化合物〔化合物(6)〕は、反応工程式-2に示す方法により製造される。

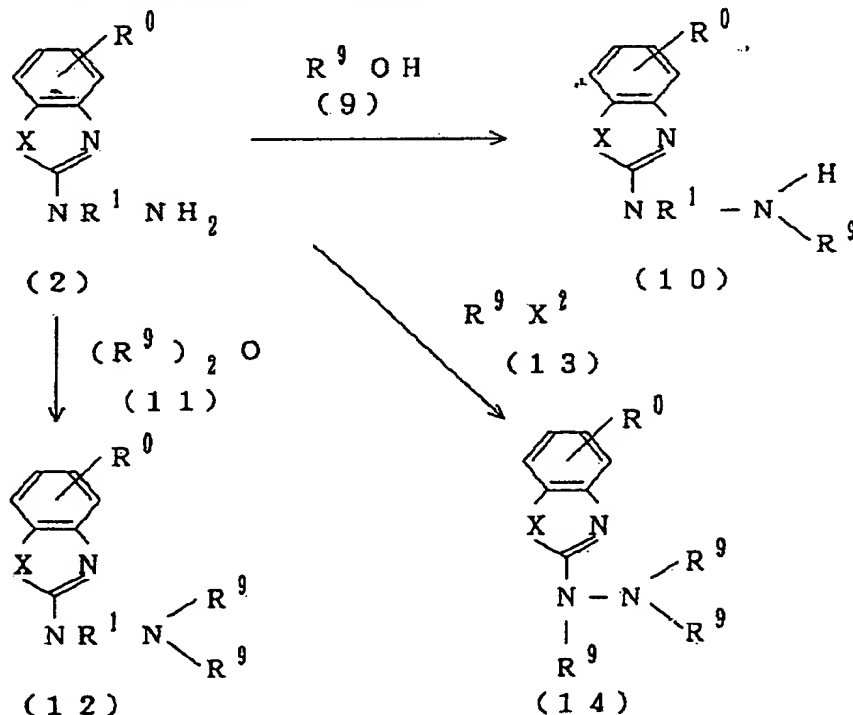
9

【0047】化合物(2)と化合物(5)との反応は、適当な溶媒中に行なわれる。該反応で用いられる溶媒としては、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、アセトン等の溶媒等やこれらの混合溶媒等が挙げられる。化合物(2)と化合物(5)との使用割合としては、特に限定\*



【0050】〔式中、 $R^0$ 、 $R^1$  及び  $X$  は前記に同じ。 $X^1$  はハロゲン原子を示す。〕上記一般式(1)で表わされる化合物のうち、 $R^3$  がベンゾイル基を示す化合物は、反応工程式-3に示す方法で製造される。

【0051】化合物(2)と化合物(7)との反応は、適当な溶媒中に行なわれる。該反応で用いられる溶媒としては、例えば反応工程式-2で示される反応で用いられる溶媒を広く使用できる。化合物(2)と化合物(7)との使用割合としては、特に限定がなく広い範囲※



【0054】〔式中、 $R^0$ 、 $R^1$  及び  $X$  は前記に同じ。★を示す。〕上記一般式(1)で表わされる化合物のうち、 $X^2$  はハロゲン原子を示す。 $R^9$  は低級アルカノイル基★50 ち、 $R^1$  が水素原子又は低級アルカノイル基、 $R^2$  が水

10

\*がなく広い範囲内で適宜選択され得るが、通常前者に対して後者を1~10倍モル程度、好ましくは1~2倍モル程度使用するのがよい。該反応は、通常0~150℃程度、好ましくは10~100℃程度で好適に進行し、一般に5分~20時間程度で該反応は完結する。

【0048】反応工程式-3

【0049】

【化11】

※内で適宜選択され得るが、通常前者に対して後者を1~10倍モル程度、好ましくは1~3倍モル程度使用するのがよい。該反応は、通常-30~100℃程度、好ましくは0~80℃程度で好適に進行し、一般に30分~20時間程度で該反応は完結する。

【0052】反応工程式-4

【0053】

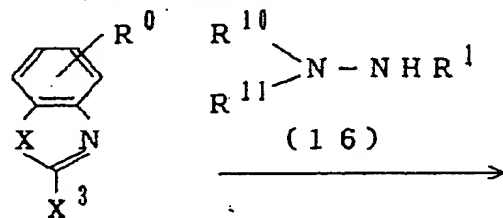
【化12】

11

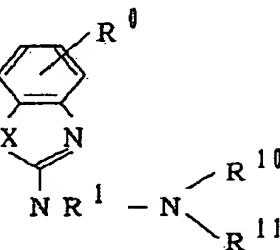
素原子又は低級アルカノイル基、 $R^3$  が低級アルカノイル基を示す化合物は、反応工程式-4に示す方法で製造される。

【0055】化合物(2)と化合物(9)との反応は、両者の混合物を溶媒中又は無溶媒下で加熱させることにより行なわれる。該反応で用いられる溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム等の溶媒やこれらの混合溶媒等が挙げられる。化合物(2)と化合物(9)との使用割合としては、特に限定がなく広い範囲内で適宜選択され得るが、通常前者に対して後者を1~20倍モル程度、好ましくは1~3倍モル程度使用するのがよい。該反応は、通常30~200℃程度、好ましくは60~100℃程度で好適に進行し、一般に30分~20時間程度で該反応は完結する。

【0056】化合物(2)と化合物(11)との反応は、適当な溶媒中で行なわれる。該反応で用いられる溶媒としては、例えばピリジン等のアミン類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等やこれらの混合溶媒等が挙げられる。化合物(2)と化合物\*



(15)



(17)

【0060】〔式中、 $R^0$ 、 $R^1$ 及びXは前記に同じ。 $X^3$ はハロゲン原子を示す。 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基又は低級アルカノイル基を示す。また $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は一緒になってジフェニルメチレン基を示してもよい。〕上記一般式(1)で表わされる化合物のうち、 $R^2$ 及び $R^3$ が水素原子、低級アルキル基又は低級アルカノイル基を示す化合物及び $R^2$ 及び $R^3$ が一緒になってジフェニルメチレン基を示す化合物は、反応工程式-5に示す方法で製造される。

【0061】化合物(15)と化合物(16)との反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下で行なわれる。該反応で用いられる溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール※

12

\* (11)との使用割合としては、特に限定がなく広い範囲内で適宜選択され得るが、通常前者に対して後者を2~10倍モル程度、好ましくは2~5倍モル程度使用するのがよい。該反応は、通常-10~50℃程度、好ましくは0~25℃程度で好適に進行し、一般に1~20時間程度で該反応は完結する。

【0057】化合物(2)と化合物(13)との反応は、適当な溶媒中で行なわれる。該反応で用いられる溶媒としては、例えばピリジン等のアミン類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等やこれらの混合溶媒等が挙げられる。化合物(2)と化合物(13)との使用割合としては、特に限定がなく広い範囲内で適宜選択され得るが、通常前者に対して後者を3~10倍モル程度、好ましくは3~5倍モル程度使用するのがよい。該反応は、通常-10~50℃程度、好ましくは-10~10℃程度で好適に進行し、一般に1~20時間程度で該反応は完結する。

【0058】反応工程式-5

【0059】

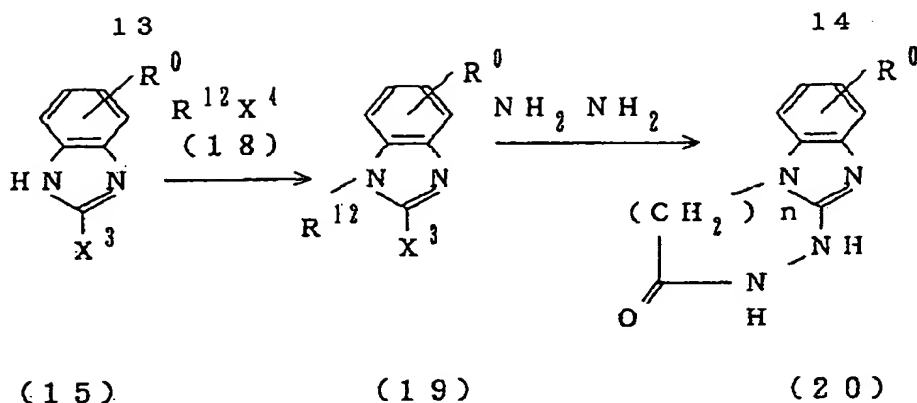
【化13】

※ル、プロパノール等のアルコール類、酢酸、ピリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒やこれらの混合溶媒等が挙げられる。化合物(15)と化合物(16)との使用割合としては、特に限定がなく広い範囲内で適宜選択され得るが、通常前者に対して後者を1~30倍モル程度、好ましくは1~5倍モル程度使用するのがよい。該反応は、通常100~200℃程度、好ましくは130~160℃程度で好適に進行し、一般に1~20時間程度で該反応は完結する。

【0062】反応工程式-6

【0063】

【化14】



【0064】〔式中 $R^0$ 及び $X^3$ は前記に同じ。 $X^4$ はハロゲン原子を示す。 $R^{12}$ は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を示す。〕化合物(15)と化合物(18)との反応は、適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下に行なわれる。該反応で用いられる溶媒としては、例えばピリジン等のアミン類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類等やこれらの混合溶媒等が挙げられる。また塩基性化合物としては、例えば炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基性化合物、酢酸ナトリウム等の有機塩基性化合物等が挙げられる。斯かる塩基性化合物は、化合物(15)に対して通常1～5倍モル程度、好ましくは1～2倍モル程度使用するのがよい。化合物(15)と化合物(18)との使用割合としては、特に限定がなく広い範囲内で適宜選択され得るが、通常前者に対して後者を1～10倍モル程度、好ましくは1～3倍モル程度使用するのがよい。該反応は、通常0～100℃程度、好ましくは60～90℃程度で好適に進行し、一般に1～20時間程度で該反応は完結する。

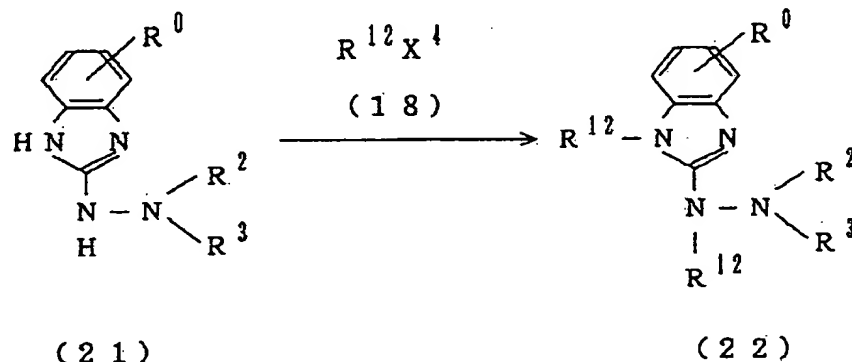
\*【0065】尚、上記反応工程式-6に示す方法において、化合物(18)に代えて、 $R^5-X^4$  ( $R^5$ 及び $X^4$ は前記に同じ)で示される化合物を用いることによって、化合物(15)に基 $R^5$ を導入した所望の原料化合物を得ることが出来る。

【0066】化合物(19)とヒドラジンとの反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下で行なわれる。該反応で用いられる溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール類、酢酸、ピリジン等のアミン類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等やこれらの混合溶媒等が挙げられる。化合物(19)とヒドラジンとの使用割合としては、特に限定がなく広い範囲内で適宜選択され得るが、通常前者に対して後者を1～30倍モル程度、好ましくは1～5倍モル程度使用するのがよい。該反応は、通常100～200℃程度、好ましくは140～170℃程度で好適に進行し、一般に1～20時間程度で該反応は完結する。

【0067】反応工程式-7

【0068】

【化15】



【0069】〔式中、 $R^0$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{12}$ 及び $X^4$ は前記に同じ。〕化合物(21)と化合物(18)との反応は、適当な溶媒中、脱酸剤の存在下で行なわれる。脱酸剤としては、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等のアルカリ金属アルコレート、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、トリプロピルアミン※50

※ン、ピリジン、キノリン、4-ジメチルアミノピリジン、酢酸ナトリウム等の塩基性化合物を挙げることが出来る。上記反応に用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジエチルエーテル等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素

## 15

類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン等の第3級アミン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等を挙げることができる。

【0070】化合物(18)の使用量は化合物(21)に対して、通常2倍モル量以上、好ましくは2~5倍モル量程度とするのがよい。上記反応は、通常-10~100℃程度、好ましくは0~30℃程度で好適に進行し、一般に1~24時間程度で該反応は終了する。

【0071】上記各反応工程で用いられる出発原料は、いずれも公知の化合物であり、入手容易な化合物である。

【0072】本発明化合物は、これに適当な酸又は塩基を作用させることにより、容易に医薬的に許容される酸又は塩基化合物の付加塩を形成させることができ、かかる塩もまた遊離形態の有効成分化合物と同様に本発明阻害剤の有効成分化合物として有利に利用できる。該塩形成に使用される酸としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸、また、場合によっては、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸等の有機酸を挙げることができる。また上記塩形成に使用される塩基化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム等を挙げることができる。

【0073】上記各方法で製造される一般式(1)の化合物及びその塩は、通常分離手段、例えば蒸留法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー、溶媒抽出法等により容易に反応系から単離精製できる。

【0074】本発明メイルード反応阻害剤は、通常一般的な医薬製剤の形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤または賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)、軟膏剤等が挙げられる。

【0075】錠剤の形態に成型するに際しては、担体として例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アン

## 16

モニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠或いは二重錠、多層錠とすることができる。

【0076】丸剤の形態に成型するに際しては、担体として例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。坐剤の形態に成型するに際しては、担体として例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を使用できる。カプセル剤の調製は常法に従い、通常上記で例示した各種の担体と本発明化合物を混合し、硬質ゼラチンカプセル、硬質カプセル等に充填して行われる。

【0077】注射剤として調製される場合、液剤、乳剤及び懸濁剤は殺菌され、且つ血液と等張であるのが好ましい。これらの形態に成型するに際しては、希釈剤として例えば水、乳酸水溶液、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリアルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するのに十分な量の食塩、ブドウ糖或いはグリセリンを医薬製剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。さらに必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有させてもよい。

【0078】ペースト、クリーム及びゲルの形態に製剤するに際しては、希釈剤として例えば白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト等を使用できる。

【0079】本発明医薬製剤中に含有されるべき本発明化合物の量は、特に限定されず広い範囲から適宜選択されるが、通常医薬製剤中に1~70重量%とするのがよい。本発明医薬製剤の投与方法は特に制限はなく、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の状態等、また各種製剤形態等に応じて各種決定されるが、通常全身的或いは局所的に、経口または非経口で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤の形態で経口投与され、注射剤の形態で、必要に応じ通常の補液と混合して静脈内、筋肉内、皮内、皮下又は腹腔内投与される他、坐剤として直腸内投与され、又は軟膏剤として塗布される。

【0080】本発明医薬製剤の人に対する投与量は、年

## 17

年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により適宜選択されるが、通常1日当たり体重1kg当たり約0.1~100mgの範囲で投与され、該製剤は1日1回から数回に分けて投与されてもよい。もちろん、前記のように投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

## 【0081】

【実施例】以下、本発明で使用する化合物の製造例を実施例として挙げ、次いで、之等化合物の薬理試験結果及び製剤例を示す。

## 【0082】実施例1

2-〔2-(N-ベンゾイルチオカルバモイル)ヒドラジノ〕ベンゾチアゾールの製造

2-ヒドラジノベンゾチアゾール0.66g、ベンゾイルイソチオシアナート0.65g及びテトラヒドロフラン5mlの混合物を室温下、16時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、メタノール-塩化メチレン(1:1, V/V)の混液から再結晶して上記目的化合物を0.79g得た。

【0083】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7.08~8.01 (m, 9H)、10.89 (brs, 1H)、11.68 (brs, 1H)、12.64 (brs, 1H)。

## 【0084】実施例2

2-〔2-(N-エトキシカルボニルチオカルバモイル)ヒドラジノ〕ベンゾチアゾールの製造

ベンゾイルイソチオシアナートの代りに、エトキシカルボニルイソチオシアナートを用い、実施例1と同様に上記目的化合物を得た。

【0085】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.27 (t, 3H, J=6.93Hz)、4.22 (q, 2H, J=6.93Hz)、7.07~7.76 (m, 4H)、8.16 (brs, 1H)、11.35 (brs, 1H)、11.57 (brs, 1H)。

## 【0086】実施例3

2-(2-ベンゾイルヒドラジノ)ベンゾチアゾールの製造

2-ヒドラジノベンゾチアゾール0.50gをテトラヒドロフラン10mlに溶かし、氷冷下、ベンゾイルクロリド0.42gを加え、室温下5時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 塩化メチレン: メタノール=9:1)で精製して、上記目的化合物を0.48g得た。

【0087】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7.08~7.95 (m, 9H)、10.02 (brs, 1H)、10.96 (brs, 1H)。

## 【0088】実施例4

2-イソプロピリデンヒドラジノベンズイミダゾールの製造

## 18

N. P. Bednyagina, I. Ya. Postovskii, Zhur. Obshchei, Khim, 30, 1431 (1960) に従って合成した2-ヒドラジノベンズイミダゾール0.80g及びアセトン20mlの混合物を1時間加熱環流した。アセトンを減圧留去して、上記目的化合物を1.02g得た。

【0089】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.93 (s, 3H)、2.00 (s, 3H)、6.88~6.93 (m, 2H)、7.17~7.20 (m, 2H)。

## 【0090】実施例5

2-ジフェニルメチリデンヒドラジノベンズイミダゾールの製造

2-クロロベンズイミダゾール0.15g、ベンゾフェノンヒドラゾン0.98g及びエタノール7mlの混合物を封管中、150℃に加熱した。2時間後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; クロロホルム: メタノール=10:1)で精製して上記目的化合物を0.20g得た。

20 【0091】融点: 245-247℃

## 実施例6

2-(2-メチルヒドラジノ)ベンズイミダゾールの製造

特公昭41-14118号公報に記載の方法により合成した2-クロロベンズイミダゾール0.30g及びメチルヒドラジン0.53mlの混合物を封管中、150℃で2時間攪拌した。冷却して水10mlを加え、生成する結晶を濾取して、上記目的化合物を0.22g得た。

30 【0092】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.20 (s, 3H)、4.78 (brs, 1H)、6.84~6.97 (m, 3H)、7.12~7.17 (m, 2H)、10.58 (s, 1H)。

## 【0093】実施例7

3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ〔1, 2, 4〕トリアジノ〔4, 3-a〕ベンズイミダゾールの製造

特公昭41-14118号公報に記載の方法により合成した2-クロロベンズイミダゾール1.53g及びクロロ酢酸エチル1.47gをジメチルホルムアミド10mlに溶かし、炭酸カリウム0.83gを加えて80℃で2時間攪拌した。反応液を氷水150mlに投入し、酢酸エチル150mlで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; ヘキサン-酢酸エチル=4:1)で精製して、2-クロロ-1-エトキシカルボニルメチルベンズイミダゾールを1.25g得た。

50 【0094】上記で得られた2-クロロ-1-エトキシカルボニルメチルベンズイミダゾール0.72g及び無水ヒトラジン1.92mlの混合物を封管中、150℃

19

で3時間攪拌した。冷却して水10mlを加え、生成する結晶を濾取して、上記目的化合物を0.22g得た。

【0095】NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 4.61 (s, 2H)、6.86~7.32 (m, 5H)、10.13 (s, 1H)。

#### 【0096】実施例8

2-イソプロピリデンヒドラジノ-1-メチルベンズイミダゾールの製造

N. P. Bednyagina, I. Ya. Postovskii, Zhur. Obshechei, Khim, 30, 1431 (1960) に従って合成した2-ヒドラジノ-1-メチルベンズイミダゾールを出発原料にして、実施例4と同様にして上記目的化合物を得た。

【0097】NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.15 (s, 3H)、2.20 (s, 3H)、3.39 (s, 3H)、7.30~7.63 (m, 4H)、13.13 (brs, 1H)。

#### 【0098】実施例9

1-エトキシカルボニルメチル-2-(1-エトキシカルボニルメチル-2-イソプロピリデンヒドラジノ) ベンズイミダゾールの製造

実施例4で製造した2-イソプロピリデンヒドラジノベンズイミダゾール1.88gを60%水素化ナトリウム1.2gのジメチルホルムアミド50ml懸濁液に加え、氷冷下、攪拌した。1時間後、クロル酢酸エチル4.9gを加え、室温で1時間攪拌した。反応液に氷水を加え、塩化メチレンで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン-酢酸エチル=1:1）で精製して、上記目的化合物を1.58g得た。

【0099】NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.25 (t, 6H, J=7.26Hz)、1.89 (s, 3H)、1.93 (s, 3H)、4.21 (q, 4H, J=7.26Hz)、4.59 (s, 2H)、5.13 (s, 2H)、6.71~6.83 (m, 4H)、6.88~7.01 (m, 2H)。

#### 【0100】実施例10

2-ヒドラジノ-5-メチルベンズイミダゾールの製造

L. S. Efros, B. A. Porai-Koshits, S. G. Farbenshtein, Zhur. Obshech, Khim, 23, 1691 (1953) に従って合成した2-クロル-5-メチルベンズイミダゾール及び無水ヒドラジンを出発原料にして、実施例6と同様にして、上記目的化合物を得た。

【0101】NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.92 (s, 3H)、1.99 (s, 3H)、2.32 (s, 3H)、6.73 (d, 1H, J=7.59Hz)、6.99 (s, 1H)、7.06 (d, 1H, J=7.92Hz)。

20

#### 【0102】実施例11

2-イソプロピリデンヒドラジノ-5-メチルベンズイミダゾールの製造

実施例10で製造した2-ヒドラジノ-5-メチルベンズイミダゾールを出発原料にして、実施例4と同様にして上記目的化合物を得た。

【0103】NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.91 (s, 3H)、1.99 (s, 3H)、2.32 (s, 3H)、6.75 (d, 1H, J=9.57Hz)、6.98~7.06 (m, 2H)、9.92 (brs, 1H)、11.02 (brs, 1H)。

#### 【0104】実施例12

1-ベンジル-2-イソプロピリデンヒドラジノベンズイミダゾールの製造

2-クロルベンズイミダゾール2g、ベンジルクロリド4ml及び30%水酸化ナトリウムのエタノール溶液2mlをエタノール10mlに溶かし、1時間、加熱還流した。放冷後、水を加えて塩化メチレンで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン-酢酸エチル=7:3）で精製して、1-ベンジル-2-クロルベンズイミダゾールを2.28g得た。

【0105】これを1.28g用い、実施例10と同様にして、1-ベンジル-2-ヒドラジノベンズイミダゾールを得た。

【0106】さらに、これを実施例4と同様に操作して、上記目的化合物を0.28g得た。

【0107】NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.13 (s, 3H)、2.16 (s, 3H)、5.73 (s, 2H)、7.28~7.53 (m, 9H)。

#### 【0108】実施例13

1-ベンジル-2-(1-エトキシカルボニルメチル-2-イソプロピリデンヒドラジノ) ベンズイミダゾールの製法

実施例12で製造した1-ベンジル-2-イソプロピリデンヒドラジノベンズイミダゾールを出発原料として用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0109】NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.25 (t, 3H, J=7.26Hz)、1.91 (s, 3H)、1.95 (s, 3H)、4.20 (q, 2H, J=7.26Hz)、4.57 (s, 2H)、5.12 (s, 2H)、6.74~6.86 (m, 1H)、6.87~6.98 (m, 1H)、7.19~7.35 (m, 7H)。

#### 【0110】実施例14

1-(4-クロルベンジル)-2-イソプロピリデンヒドラジノベンズイミダゾールの製造

ベンジルクロリドの代わりに、4-クロルベンジルクロリドを用い、実施例12と同様にして、上記目的化合物

## 21

を得た。

【0111】 NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.09 (s, 3H)、2.12 (s, 3H)、5.10 (s, 2H)、6.98~7.02 (m, 1H)、7.11~7.15 (m, 1H)、7.29~7.49 (m, 6H)。

## 【0112】 薬理試験

一般式(1)の化合物のメイラード反応阻害作用は以下に述べるスクリーニング系により確認された。

【0113】 リゾチームとフルクトースを0.2Mリン酸ナトリウム緩衝液(pH7.4)にそれぞれ10mg/ml、100mMの濃度となるように溶解し、37℃で3日間インキュベーションした後、一定量を取り出しSDS-PAGEを用い、電気泳動を行なった。電気泳動後、0.2%コマーシー ブリリアント ブルーR-250で染色後、デンストメーターにより二重体の生成量を定量した。

【0114】 供試化合物はインキュベーション前に添加し、さまざまな濃度における二重体生成に対する抑制効果を調べて、IC<sub>50</sub>値を求めた。そして、グリケーション阻害剤として既知化合物であるアミノグアニジン 20を溶解性対象とし、IC<sub>50</sub>値を用いた対アミノグアニジン比(アミノグアニジンのIC<sub>50</sub>値/供試化合物のIC<sub>50</sub>値)を求めた。

【0115】 供給化合物は以下の通りである。

- 【0116】 1. アセトンベンゾチアゾリル-2-ヒドラゾン  
 2. 2-[2-(N-ベンゾイルチオカルバモイル)ヒドラジノ]ベンゾチアゾール  
 3. 2-[2-(N-エトキシカルボニルチオカルバモイル)ヒドラジノ]ベンゾチアゾール 30  
 4. 2-(2-ベンゾイルヒドラジノ)ベンゾチアゾール  
 5. 2-(2,2-ジアセチルヒドラジノ)ベンゾチアゾール  
 6. 2-(2-アセチルヒドラジノ)ベンゾチアゾール  
 7. 2-(1,2,2-トリアセチルヒドラジノ)ベンゾチアゾール  
 8. 2-ヒジラジノベンズイミダゾール  
 9. 2-イソプロピリデンヒドラジノベンズイミダゾール 40  
 10. 2-ジフェニルメチリデンヒドラジノベンズイミダゾール  
 11. 3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジノ[4,3-a]ベンズイミダゾール  
 12. 2-(2-メチルヒドラジノ)ベンズイミダゾール  
 13. 2-ヒドラジノ-1-メチルベンズイミダゾール  
 14. 2-イソプロピリデンヒドラジノ-1-メチルベンズイミダゾール

## 22

15. 1-エトキシカルボニルメチル-2-(1-エトキシカルボニルメチル-2-イソプロピリデンヒドラジノ)ベンズイミダゾール

16. 2-ヒドラジノ-5-メチルベンズイミダゾール

17. 2-イソプロピリデンヒドラジノ-5-メチルベンズイミダゾール

18. 1-ベンジル-2-イソプロピリデンヒドラジノベンズイミダゾール

19. 1-ベンジル-2-(1-エトキシカルボニルメチル-2-イソプロピリデンヒドラジノ)ベンズイミダゾール

20. 1-(4-クロルベンジル)-2-イソプロピリデンヒドラジノベンズイミダゾール

結果を表1に示す。

【0117】

【表1】

供試化合物	アミノグアニジンのIC <sub>50</sub> 値
	供試化合物のIC <sub>50</sub> 値
1	2.0
2	9.2
3	0.7
4	3.8
5	1.7
6	0.3
7	0.5
8	5.1
9	1.3
10	0.3
11	23.3
12	1.1
13	90.7
14	57.7
15	1.2
16	5.1
17	2.4
18	7.9
19	1.0
20	76.6

## 【0118】 製剤例

以下の各成分を混合した後、打錠して一錠中に50mgの活性成分を有する錠剤100錠を得た。

## 【0119】

2-[2-(N-エトキシカルボニルチオカルバモイル)ヒドラジノ]ベンゾチアゾール 5g

	2.3		2.4
ラウリル硫酸ナトリウム	0.2 g	結晶セルロース	4.6 g
ステアリン酸マグネシウム	0.2 g		

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C O 7 D 277/82				
487/04	1 4 4	7019-4C		

(72)発明者 遠山 祐子  
滋賀県滋賀郡志賀町高城192-163

(72)発明者 杉山 和久  
滋賀県大津市平津1丁目17番28号 セジュ  
ール平津B-202